MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrCÉFAZOLINE INJECTABLE, USP

Céfazoline 20 mg / mL (sous la forme de céfazoline sodique) dans un contenant unidose GALAXY

Prête à l'emploi

Solution Stérile

Antibiotique

Corporation Baxter
7125, Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 0C2

Date de rédaction :
14 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 215094

BAXTER ET GALAXY SONT DES MARQUES DÉPOSÉES DE BAXTER INTERNATIONAL INC.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La céfazoline est un antibiotique du groupe des céphalosporines pour administration parentérale. Elle exerce son action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire. La céfazoline est liée aux protéines sériques à environ 85 %. L'injection intramusculaire (i.m.) d'une dose de 500 mg produit une concentration sérique de pointe d'environ 32 à 42 mg/mL. Plus de 80 % de la céfazoline est excrétée dans l'urine durant les 24 premières heures suivant l'injection i.m.; la plus grande partie du médicament est excrétée dans les 4 à 6 premières heures.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

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

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

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

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

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

Il faut déterminer la sensibilité du microorganisme en cause vis-à-vis de la céfazoline sodique au moyen de cultures appropriées. Des études de sensibilité doivent être faites (voir les épreuves de sensibilité par la méthode des disques et/ou des dilutions sous la rubrique MICROBIOLOGIE.)

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

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

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

Afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes et de préserver l'efficacité de la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP et des autres antibactériens, cette dernière ne doit être employée que pour traiter les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Il faut tenir compte des données issues des cultures et des antibiogrammes, si elles sont disponibles, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut se baser sur les tendances locales en matière d'épidémiologie et d'antibiogramme pour choisir un traitement empirique.

CONTRE-INDICATIONS

La CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est contre-indiquée chez les patients allergiques aux céphalosporines.

MISES EN GARDE

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

La céfazoline sodique doit être administrée avec précaution aux patients qui ont des antécédents d'allergie, en particulier aux médicaments, et dès lors seulement en cas d'absolue nécessité. Le traitement d'urgence par l'épinéphrine est indiqué en cas de réaction anaphylactoïde grave. Au besoin, on emploiera aussi de l'oxygène, des stéroïdes intraveineux et l'on veillera à dégager les voies respiratoires en pratiquant notamment une intubation.

Comme on a déjà signalé des cas de colite pseudomembraneuse avec l'emploi des céphalosporines, il demeure important d'en considérer le diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée par suite de l'utilisation d'antibiotiques.

Les solutions contenant du dextrose doivent être utilisées avec prudence, ou pas du tout, chez les patients ayant une allergie connue au maïs ou aux produits du maïs.

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament

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

PRÉCAUTIONS

L'emploi prolongé de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP peut entraîner une prolifération de microorganismes résistants. Il est donc essentiel que le patient soit suivi de près.

Il faut prescrire la céfazoline sodique avec précaution aux patients qui ont des antécédents de maladie des voies digestives inférieures, en particulier de colite.

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

Comme pour les autres solutions contenant du dextrose, la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP doit être prescrite avec prudence aux patients atteints de diabète sucré déclaré ou sous-clinique ou qui sont, pour quelque raison que ce soit, intolérants aux glucides.

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

Emploi chez les insuffisants rénaux :
Bien que la céfazoline ne se soit pas manifestement révélée néphrotoxique, la prudence est de rigueur lorsqu'on traite des patients ayant des lésions rénales préexistantes.
Il faut réduire la dose quotidienne de céfazoline chez les patients dont le débit urinaire est faible à cause d'une altération de la fonction rénale (voir Posologie pour les insuffisants rénaux). Comme les taux sanguins de céfazoline demeurent relativement élevés chez les patients dialysés, il est nécessaire de suivre ces taux de près.
Administré conjointement avec la céfazoline sodique, le probénécide peut réduire la sécrétion tubulaire rénale de la céfazoline, ce qui se traduit par une présence plus longue de ce médicament dans le sang et par des taux plus élevés.
En présence d'une infection à streptocoques bêta-hémolytiques, le traitement doit se poursuivre pendant au moins 10 jours pour réduire au minimum les complications possibles associées à cette affection.

Emploi durant la grossesse et l'allaitement :
L'innocuité de la céfazoline sodique durant la grossesse n'a pas été établie.

Allaitement :
La céfazoline se retrouve en très faibles concentrations dans le lait maternel. La céfazoline sodique doit être administrée avec prudence aux mères qui allaitent.

Enfants :
L'innocuité de la céfazoline sodique chez les prématurés et chez les nourrissons de moins d'un mois n'a pas été établie.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été signalés :

Affections gastro-intestinales : diarrhée, candidose buccale (muguet), vomissements, nausées, crampes stomacales, anorexie. Des symptômes de colite pseudo-membraneuse peuvent apparaître durant le traitement. De rares cas de nausées et de vomissements ont été signalés.
Réactions allergiques : anaphylaxie, éosinophilie, démangeaisons, fièvre médicamenteuse et éruptions cutanées comptent parmi les réactions allergiques rares.

Affections hématologiques : neutropénie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie et tests direct et indirect à l'antiglobuline (Coombs) positifs.

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

Réactions locales : de rares cas de phlébite au point d'injection se sont produits. Des cas d'induration ont été signalés.

Autres réactions : Prurit vulvaire, candidose génitale, vaginite et prurit anal.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE

La CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP dans son contenant GALAXY (PL 2040 Plastic) est une solution prémélangée pour perfusion intraveineuse seulement. Administrer la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP par voie intraveineuse sur une période d'environ 30 minutes.

ADULTES :

Posologie pour adultes

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

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

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

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

Posologie pour les insuffisants rénaux

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

Emploi prophylactique périopératoire :
Le régime posologique recommandé pour prévenir les infections postopératoires lors d'une chirurgie contaminée ou potentiellement contaminée est le suivant :

a. Un gramme par voie intraveineuse une demi-heure à une heure avant le début de la chirurgie, afin que les taux sérique et tissulaire d'antibiotique soient adéquats au moment de l'incision initiale.

b. Un demi-gramme à un gramme par voie intraveineuse durant la chirurgie en cas d'opération de longue durée (p. ex., 2 heures ou plus). (Modifier l'administration en fonction de la durée de l'opération et du moment au cours duquel le patient est le plus exposé à l'organisme infectieux.)
c. Après l'opération, un demi-gramme à un gramme par voie intraveineuse toutes les 6 à 8 heures pendant les 24 heures suivant la chirurgie. L'administration prophylactique de céfazoline sodique peut être poursuivie pendant 3 à 5 jours après une opération au cours de laquelle une infection peut s'avérer particulièrement dévastatrice (p. ex., opération à cœur ouvert, arthroplastie prosthétique).

ENFANTS :

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

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

Posologie chez les enfants – 25 mg/kg/jour

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

Posologie chez les enfants – 50 mg/kg/jour

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

On peut administrer, en doses fractionnées toutes les 12 heures, un traitement comprenant 60 % de la dose quotidienne normale aux enfants souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée (Clcr : 0,67

à 1,17 mL/s). Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (Clcr : 0,33 à 0,87 mL/s), la dose devrait être de 25 % de la dose quotidienne normale, administrée aux 12 heures en doses fractionnées également. Pour les enfants atteints d'insuffisance rénale grave (Clcr : 0,08 à 0,33 mL/s), il faudrait administrer 10 % de la dose quotidienne normale aux 24 heures.
Ces recommandations posologiques sont toutes applicables après l'administration d'une dose d'attaque initiale.

ADMINISTRATION

DIRECTIVES D'UTILISATION DE LA CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP EN CONTENANT GALAXY (PL 2040 PLASTIC)

La CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP en contenant GALAXY (PL 2040 Plastic) doit être administrée par perfusion continue ou intermittente à l'aide d'un équipement stérile. Administrer la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP par voie intraveineuse sur une période d'environ 30 minutes.

Entreposage
Entreposer le sac congelé dans un congélateur capable de maintenir une température de -20 °C.

Décongélation du contenant de plastique
Décongeler le contenant congelé à température ambiante (25 °C) ou au réfrigérateur (5 °C). (**NE PAS TENTER D'ACCÉLÉRER LA DÉCONGÉLATION PAR IMMERSION DANS UN BAIN-MARIE NI PAR EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS DE MICRO-ONDES.**)

S'assurer qu'il n'y a pas de microfuites en pressant fermement le sac. Si des fuites sont détectées, jeter la solution parce que sa stérilité pourrait être compromise.

Ne pas ajouter d'autres médicaments.

Le contenant doit passer une inspection visuelle. Inspecter visuellement le contenant. Si le protecteur de l'orifice d'administration est endommagé, retiré ou manquant, jeter la poche, car la stérilité du circuit de la solution peut être compromise.

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

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

MISE EN GARDE : Ne pas utiliser les contenants en plastique raccordés en série. Une telle utilisation pourrait causer une embolie gazeuse provoquée par l'air résiduel provenant du contenant principal, avant que l'administration de la solution du contenant secondaire ne soit terminée.

Préparation pour l'administration :
1. Suspendre le contenant par l'œillet.

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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

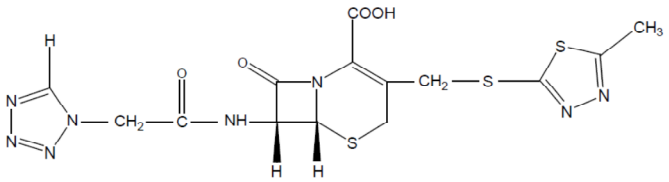
Substance pharmaceutique :

Nom propre céfazoline acide

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

2- (6R,7R)-3-{[(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]méthyl}-8-oxo-7-[2-(1H-tétrazol-1-yl)acétamido]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2 acide carboxylique

Formule de structure



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

Masse moléculaire 454,51 g/mol

Description La céfazoline acide est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. La céfazoline acide répond aux exigences de la monographie USP actuelle de la céfazoline, USP.

Composition

La CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est une solution congelée, prémélangée, iso-osmotique, stérile et non pyrogène disponible sous deux formats dans des contenants unidose Galaxy :

Format	Composition
50 mL	Céfazoline sodique équivalent à 1000 mg de céfazoline, USP Dextrose, USP* (2 g de dextrose hydraté) Eau pour injection, USP Bicarbonate de sodium (pour ajuster le pH)
100 mL	Céfazoline sodique équivalent à 2000 mg de céfazoline, USP Dextrose, USP* (4 g de dextrose hydraté) Eau pour injection, USP Bicarbonate de sodium (pour ajuster le pH)

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

Cette solution est destinée à une administration intraveineuse après avoir été décongelée jusqu'à atteindre la température ambiante.

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

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Garder le sac congelé à une température d'au maximum -20 °C. (Voir les DIRECTIVES D'UTILISATION DE LA CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP EN CONTENANT GALAXY [PL 2040 PLASTIC].)

Manipuler les contenants de produit congelés avec précaution. Les contenants de produit peuvent être fragiles lorsqu'ils sont congelés.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est fournie en solution prémélangée, congelée et iso-osmotique dans un contenant de plastique unidose GALAXY dans les présentations suivantes :

1000 mg de céfazoline dans 50 mL dans une boîte contenant 24 poches
2000 mg de céfazoline dans 100 mL dans une boîte contenant 12 poches

MICROBIOLOGIE

ACTIVITÉ DE LA CÉFAZOLINE CONTRE DIVERS ISOLATS CLINIQUES

	Nombre de souches	**Pourcentage cumulatif de microorganismes sensibles à la concentration indiquée (mcg/mL)**					
		< 0,05	**< 0,1 à 0,78**	**1,56 - 3,13**	**6,25 - 12,5**	**25 à 50**	**100**
S. AUREUS	700	0.14	59,1	90,6 à 92,4*	97,3	99,7	99,9
S. PYOGENES	5	80+	100				
S. FAECALIS	2				50	100	
S. PNEUMONIÆ	6	100+					
E. COLI	484		8,7	67,9	92,1	95,9	97,7
P. MIRABILIS	30			50	86,7	90	90
K. PNEUMONIAE	138		2,9	53,6	73,2	91,3	93,5
ENTEROBACTER	31			6,5	29	64,5	77,4
H. INFLUENZAE	30			13,3	70	100	
N. GONORRHŒÆ	13		38,5	100			
SHIGELLA SPP	2			50	50	100	
SALMONELLA SPP	8			100			
STAPHYLOCOQUES (coagulase-négatifs)	295		66	82	90	93	100

* Rapporté comme étant 3,13 à 6,25 mcg/mL
\+ Rapporté comme étant ≤ 0,1 mcg/mL

<u>Épreuves de sensibilité par la méthode du disque</u>

Utiliser les critères suivants pour juger de la sensibilité des microorganismes lorsque des disques standards de 30 mcg d'une céphalosporine sont utilisés :
Une zone de 18 mm ou plus indique que le microorganisme testé est sensible et qu'il répondra probablement au traitement. Une zone de 15 à 17 mm indique que la sensibilité du microorganisme est intermédiaire et que le traitement sera efficace si des doses élevées sont administrées ou si l'infection est circonscrite aux tissus et liquides (p. ex. l'urine) dans lesquels l'antibiotique atteint des concentrations élevées. Une zone de 14 mm ou moins indique que le microorganisme est résistant.
Les disques à base de céphalothine ne doivent pas être utilisés pour déterminer la sensibilité des microorganismes envers les autres céphalosporines.

Technique des dilutions : si, pour la céfazoline, la concentration minimale inhibitrice (CMI) n'est pas supérieure à 16 mg/mL, alors l'isolat bactérien peut être considéré comme sensible. Si la CMI est égale ou supérieure à 64 mg/mL, alors le microorganisme est réputé résistant.
Les écarts dans la CMI pour les souches témoins sont :
E. coli ATCC 25922 1 à 4 mg/mL
S. aureus ATCC 25923 0,25 à 1 mg/mL

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie clinique

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

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

Temps (minutes) après l'injection intraveineuse

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

La demi-vie sérique est d'environ 1,8 heure après l'administration intraveineuse.
La concentration sérique moyenne maximale de céfazoline est à peu près la même chez les patients hospitalisés que chez les volontaires normaux.
Des volontaires sains ont reçu une perfusion intraveineuse continue de 3,5 mg/kg pendant une première heure (environ 250 mg), puis de 1,5 mg/kg/h pendant les deux heures suivant la première (environ 100 mg). À la troisième heure, la concentration sérique à l'équilibre était de 28 mcg/mL.
La concentration de céfazoline dans le liquide synovial et la concentration dans le sérum sont à peu près les mêmes 4 heures après l'administration du médicament. La concentration atteinte dans le sang du cordon ombilical est d'environ 40 % de celle que l'on observe dans le sang de la mère.
Chez les patients qui ne sont pas atteints d'une maladie biliaire obstructive, la concentration sérique de céfazoline peut être 5 fois moindre que la concentration biliaire. Par contre, la concentration biliaire de céfazoline est considérablement inférieure à la concentration sérique chez les patients souffrant d'une maladie biliaire obstructive.
La céfazoline est excrétée telle quelle dans l'urine. Environ 60 % du médicament est excrété dans les 6 premières heures. Par la suite, l'excrétion atteint 70 % à 80 % dans les 24 heures.

TOXICOLOGIE

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

TOXICITÉ AIGUË

Animal	Voie d'administration	DL_{50} (g/kg)
Souris	intraveineuse	≥ 3,9
	intrapéritonéale	≥ 4
	sous-cutanée	7,6
	orale	> 11
Rats	intraveineuse	≥ 3
	intrapéritonéale	7,4
	sous-cutanée	> 10
	orale	> 11
Lapin	intraveineuse	> 2
Chien	intraveineuse	> 2

Toxicité subaiguë et toxicité chronique
La toxicité subaiguë et la toxicité chronique de la céfazoline administrée par voie parentérale ont été étudiées chez le rat et le chien. Des rats ont été traités pendant 3 mois et pendant 6 mois par voie sous-cutanée, puis pendant un mois par voie intrapéritonéale. Les doses les plus élevées allaient de 2000 mg/kg/jour dans l'étude de 6 mois à 4000 mg/kg/jour dans les études de 1 mois et de 3 mois. L'anémie a été la seule anomalie significative attribuable à l'administration sous-cutanée. Dans toutes les épreuves, on a observé une diminution très nette des taux de SGPT, diminution reliée à la dose. Une leucocytose et une érythropoïèse excessive ont accompagné l'anémie, phénomène probablement dû à l'hémorragie au point d'injection.
La diminution de la SGPT dépendait à la fois de la dose et de la durée du traitement. Cette diminution n'était toutefois pas significative lorsque de petites doses étaient administrées et elle était réversible à l'arrêt du traitement. Des études équivalentes sur la toxicité chronique chez le chien ont fourni des résultats semblables : aux doses les plus élevées, une diminution de la SGPT a été notée, et l'administration de fortes doses par voie sous-cutanée a produit une anémie franche. Comme les chiens ayant reçu le médicament par voie intraveineuse n'ont pas souffert d'anémie, cet effet est probablement dû à l'hémorragie au point d'injection.

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

Effets néphrotoxiques

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

RÉFÉRENCES

1. Birkhead HA, Briggs GB, Saunders LZ. Toxicology of cefazolin in animals. J Infect Dis 1973; 128:S379- S381.
2. Evrard J, Doyon F, Acar SF, *et al*. Two-day cefarnandole versus five-day cephazolin prophylaxis in 965 total hip replacements. Int Orthop 1988; 12:69-73.
3. Handbook on injectable drugs, 7e édition. Trissel LA (Ed). American Society of Hospital Pharmaceutics Inc. 1992.
4. Hemsell D, Hemsell P, Nobles B, *et al*. Moxalactam versus cefazolin prophylaxis for vaginal hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1983;l47:379-385.
5. Ishiyarna 5, Nakayama I, Iwamoto H, *et al*. Absorption, tissue concentration, and organ distribution of cefazolin. Antimicrob Agents Chemother 1970; 476-480.
6. Iversen P, Madsen PO. Complicated urinary tract infections treated with cefuroxime or cefazolin: A comparative study. Clin Ther 1981; 4(4):302-307.
7. Kaye D, Wenger N, Agarwal B. Pharmacology of intraperitoneal cefazolin in patients undergoing peritoneal dialysis. Antimicrob Agents Chemother 1978; 14(3):318-321.
8. Kini PM, Fernandez J, Causay RS, *et al*. Double-blind comparison of cefazolin and cephalothin in open-heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76:506-509.
9. Kirby WMM, Regamey C. Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J Infect Dis 1973; 128:534-536.
10. Kozatani J, Okui M, Matsubara T, *et al*. Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic VI. Excretion and metabolism of cefazolin in rats after intramuscular administration. J Antibiot 1972; 25:86-93.
11. Lea AS, Sudan AW, Wood BA, *et al*. Randomized comparative study of moxalactam and cefazolin in the treatment of acute urinary tract infections in adults. Antimicrob Ag Chemother 1982; 22(1):32-35.
12. Levison ME, Levison SP, Ries K., Kaye D. Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function, J Infect Dis 1973; 128: S354-S357.
13. Lorian V. Ed, Antibiotics in Laboratory Medicine. 2e édition, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp.1058-1059, 1986.
14. Mantel LA, Nicolle LE, Ronald AR, *et al*. A multicentre prospective randomized trial comparing ceftazidime with cefazolin/tobramycin in the treatment of hospitalized patients with non-pneumococcal pneumonia. S Antimicrob Chemother 1983; 12: S9-S20.
15. Marier RL, McCloskey RV, Dickenson G, *et al*. Comparative clinical trial of imipenem cilastatin (N-formimidoyl-thienamycindehydropeptidase inhibitor) and cefazolin. J Antimicrob Chemother 1983; 12:133-139.
16. Mine Y, Nishida M. Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. IV. Antigenicity of cefazolin and its cross reactivity with benzylpenicillin, ampicillin and cephaloridine. J Antibiot 1970; 23: 195-203
17. Nakano H. Cefazolin sodium, in Goldberg ME Ed, Pharmacological and biochemical properties of drug substances, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, pp. 155-182, 1977.
18. Nishida M, Matsubara T, Murakawa T, *et al*. Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. II. In vitro and in vivo antimicrobial activity. J Antibiot 1970; 23:137-148
19. Nishida M, Matsubara T, Murakawa T, *et al*. Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. III. Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. J Antibiot 1970; 23:184-194.
20. Norrby SR. Side effects of cephalosporins. Drugs 1987; 34 (suppl.2):105-120.

21. Pankey GA, Katner HP, Valainis GT, *et al*, Overview of bacterial infections of the skin and soft tissue and clinical experience with ticarcillin plus clavulanate potassium in their treatment. Am J Med 1985; 79 (suppl.2), 106-115.
22. Ram MD, Watanatittan S. Levels of cefazolin in human bile. J Infect Dis 1973; 128: S361-S363.
23. Regamey C, Gordon RC, Kirby WMM. Cefazolin vs cephalothin and cephaloridine. A comparison of their clinical pharmacology. Arch Intern Med 1974; 133: 407-410.
24. Reinarz JA, Kier CM, Guckian JC. Evaluation of cefazolin in the treatment of bacterial endocarditis and bacteremia. J Infect Dis 1973; 128:5392-5396.
25. Sabath ID, Wilcox C, Garner C, Finland M. In vitro activity of cefazolin against recent clinical bacterial isolates. J Infect Dis 1973; 128: S320-S326
26. Turck M, Clark RA, Beaty HN, *et al*. Cefazolin in the treatment of bacterial pneumonia. J Infect Dis 1973; 138:5382-5385.
27. Wallace RJ, Martin RR, Quinones FJ. Ceforanide and cefazolin therapy of pneumonia: comparative clinical trial. Antimicrob Ag Chemother 1981; 20:648-652.
28. Weinstein AJ. The cephalosporins: activity and clinical use. Drugs 1980; 19:137-154.
29. Wick WE, Preston DA. Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1972; 1:22l-234.
30. Monographie de produit, Céfazoline pour injection, USP, Teva Canada Limited, Toronto (Ontario), numéro de contrôle 212089, datée du 30 juillet 2018.

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP
Solution stérile de céfazoline sodique

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à 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 la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP.

À quoi la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP sert-elle?
La CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est utilisée pour le traitement d'infections causées par certaines bactéries affectant diverses parties du corps, y compris la pneumonie.

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

Les antibactériens tels que la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales.

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

Quels sont les ingrédients de la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP?
Ingrédient médicinal : céfazoline sodique
Ingrédients non médicinaux : dextrose hydraté, eau pour injection, bicarbonate de sodium (pour ajuster le pH)

La CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est offerte sous la forme pharmaceutique suivante :
La CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est offerte sous la forme d'une solution (liquide) prémélangée congelée dans un contenant de plastique GALAXY unidose dans les formats suivants :

- 1000 mg de céfazoline dans un contenant en plastique GALAXY de 50 mL
- 2000 mg de céfazoline dans un contenant en plastique GALAXY de 100 mL

Vous ne devez pas employer la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP si :
- vous avez déjà eu une réaction allergique à la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP ou à d'autres médicaments, comme les céphalosporines.

Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment

si :

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

Veuillez 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 la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP **:**

- Probénécide utilisé pour le traitement de la goutte.

Comment prendre la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP :

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

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

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu une trop grande quantité de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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

Effets secondaires possibles de la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP
Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Ces effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- de la diarrhée, des nausées, des vomissements;

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

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

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires	Dans tous les cas	
Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
Hypersensibilité : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Candidose buccale (infection à levures) : surélévations blanchâtres sur la langue, les joues, les gencives ou la gorge qui saignent si elles sont égratignées, douleur, difficulté à avaler, mauvais goût dans la bouche		√	
Phlébite : enflure d'une veine près du point d'injection, accompagnée de douleur, de sensibilité et de rougeurs		√	
Hausse du nombre de plaquettes : sensation de brûlure, rougeurs, élancements, engourdissements et/ou picotements aux mains et aux pieds, mal de tête, étourdissements, faiblesses, évanouissement, douleur à la poitrine, changements visuels		√	
Colite pseudomembraneuse : diarrhée aqueuse et sanguinolente, mucus dans les selles, crampes et douleurs abdominales, fièvre			√
Mycose vulvovaginale : démangeaisons vaginales, sensation de brûlure durant les relations sexuelles ou la miction, douleur, rougeur, enflure, écoulement		√	
Baisse du nombre de globules blancs : infection, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes semblables à ceux de la grippe		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- 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 la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP :
Le sac congelé sera conservé par votre professionnel de la santé à un maximum de -20 °C et sera décongelé jusqu'à atteindre la température ambiante avant son administration. Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de la CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP :

- 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://www.canada.ca/fr/santecanada.html) ou en communiquant avec le promoteur, Corporation Baxter, au :
  Corporation Baxter
  Mississauga, Canada L5N 0C2
  1-888-719-9955

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.

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

Date de préparation : 14 février 2020