

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**CLAFORAN®

Céfotaxime pour injection, Norme-fabricant

1 g et 2 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique)/flacon

$\beta$ -lactamine

sanofi-aventis Canada Inc  
2905 Place Louis-R-Renaud  
Laval, Québec H7V0A3

Date de révision :  
12 novembre 2014

N° de contrôle de la présentation : 176886

Version s-a 6.0 datée du 12 novembre 2014

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CLAFORAN**<sup>®</sup>

Céfotaxime pour injection, Norme-fabricant

1 g et 2 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique)/flacon

$\beta$ -lactamine

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CLAFORAN (céfotaxime pour injection) est un antibiotique semi-synthétique du groupe des céphalosporines 2-aminothiazolyl pour administration parentérale. Les résultats des études in vitro démontrent que son activité antibactérienne découle de l'altération de la synthèse de la paroi cellulaire. CLAFORAN fait montre de stabilité contre l'action de la plupart des  $\beta$ -lactamases.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### **Traitement**

L'emploi de CLAFORAN (céfotaxime pour injection) peut être indiqué dans le traitement des infections dues à des souches sensibles de microorganismes présents dans les maladies suivantes :

#### **Infections des voies respiratoires inférieures :**

Pneumonies et abcès du poumon à *Streptococcus pneumoniae* (appelé anciennement *Diplococcus pneumoniae*), à d'autres streptocoques (sauf aux entérocoques comme *S. faecalis*), à *Staphylococcus aureus* (producteur ou non de pénicillinase), à *Escherichia coli*, à *Haemophilus influenzae* (y compris les souches résistantes à l'ampicilline) et à des espèces non précisées de *Klebsiella*.

#### **Infections des voies urinaires :**

À *Escherichia coli*, à des espèces non précisées de *Klebsiella* (y compris *K. pneumoniae*), à *Proteus mirabilis*, à *Proteus* indole positif, à *Serratia marcescens* et à *Staphylococcus epidermidis*. Gonorrhées simples dues à *N. gonorrhoeae*, y compris les souches résistantes à la pénicilline.

#### **Bactériémie et septicémie :**

À *Escherichia coli*, à des souches non précisées de *Klebsiella* et à *Serratia marcescens*.

**Infections de la peau :**

À *Staphylococcus aureus* (producteur ou non de pénicillinase), à *S. epidermidis*, à des streptocoques du groupe A, à *Escherichia coli*, à *Proteus mirabilis* et à *Proteus* indole positif.

**Infections intra-abdominales :**

À *Escherichia coli* et à des espèces non précisées de *Klebsiella*.

**Infections gynécologiques :**

Y compris les maladies pelviennes inflammatoires, l'endométrite et la cellulite pelvienne à *E. coli*, aux streptocoques du groupe A et à *Staphylococcus epidermidis*, à des bactéries anaérobies incluant des souches non précisées de *Peptococcus* et de *Peptostreptococcus* et à certaines souches de *Bacteroides fragilis*. Dans plusieurs cas, bien qu'on ait obtenu une guérison clinique, il n'y a pas eu de contrôle bactériologique ultérieur.

Comme les autres céphalosporines, CLAFORAN n'exerce aucune activité contre *Chlamydia trachomatis*. Par conséquent, lorsqu'on a recours à ce type d'antibiotiques pour traiter une maladie inflammatoire pelvienne potentiellement attribuable à *C. trachomatis*, on devra prévoir l'ajout d'un traitement ciblé contre cet agent pathogène.

**Infections du système nerveux central :**

Méningites et ventriculites à *Haemophilus influenzae*, à *Neisseria meningitidis*, à *Streptococcus pneumoniae*, à *Klebsiella pneumoniae* et à *Escherichia coli*. CLAFORAN n'est pas actif sur *Listeria monocytogenes*.

L'expérience clinique concernant l'activité de CLAFORAN sur les infections à germes anaérobies est limitée. On a obtenu un certain succès dans le traitement des plaies et des infections intra-abdominales dues à certaines souches non identifiées de *Bacteroides* et de cocci anaérobies.

CLAFORAN s'est avéré actif sur certaines souches de *Pseudomonas*.

Les résultats obtenus dans le traitement par le céfotaxime de la granulocytopénie et de l'immunodéficience n'ont pas été concluants.

CLAFORAN ne doit pas être retenu pour le traitement des infections à entérocoques, p. ex. à *Streptococcus faecalis*.

Avant d'entreprendre le traitement, on doit prélever des échantillons, aux fins de culture bactériologique, afin d'isoler et d'identifier les organismes qui causent la maladie, puis de déterminer leur sensibilité à CLAFORAN. On peut instituer le traitement avant de connaître les résultats des épreuves de sensibilité, mais une fois les résultats obtenus, il faut réévaluer le traitement antibiotique.

## **Usage prophylactique**

L'administration périopératoire (préopératoire, peropératoire et postopératoire) de CLAFORAN peut diminuer la fréquence de certaines infections chez des patients qui subissent une intervention chirurgicale non urgente (p. ex., hystérectomie abdominale ou vaginale, chirurgie gastro-intestinale ou des voies génito-urinaires) qui pourraient être classées comme contaminées ou susceptibles de l'être.

Chez les patientes subissant une césarienne qui sont considérées comme présentant un risque élevé d'infection, l'administration peropératoire (après avoir ligaturé le cordon ombilical) et postopératoire de CLAFORAN peut aussi diminuer la fréquence de certaines infections postopératoires.

L'utilisation efficace en cas d'intervention chirurgicale non urgente dépend du moment de l'administration (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pour les patients soumis à une opération gastro-intestinale, il est recommandé de procéder à une préparation préopératoire de l'intestin au moyen d'un nettoyage mécanique et de l'administration d'un antibiotique non absorbable (p. ex., la néomycine).

En présence de signes d'infection, il faut obtenir des prélèvements et faire une culture afin d'identifier l'agent causal et administrer le traitement approprié.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Des antécédents d'hypersensibilité au céfotaxime sodique, aux céphalosporines ou aux antibiotiques du groupe pénicilline constituent une contre-indication à l'emploi de CLAFORAN (céfotaxime pour injection).

## **MISES EN GARDE**

### **Réactions anaphylactiques**

AVANT D'ENTREPRENDRE LE TRAITEMENT PAR CLAFORAN, IL FAUT DÉTERMINER SOIGNEUSEMENT SI LE PATIENT A DES ANTÉCÉDENTS D'HYPERSENSIBILITÉ AU CÉFOTAXIME, AUX CÉPHALOSPORINES, AUX PÉNICILLINES OU À D'AUTRES MÉDICAMENTS. ÉTANT DONNÉ QUE DES ALLERGIES CROISÉES ENTRE LES PÉNICILLINES ET LES CÉPHALOSPORINES SURVIENNENT DANS 5 % À 10 % DES CAS, IL FAUT ADMINISTRER CLAFORAN AVEC EXTRÊME PRUDENCE AUX PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE 1 AUX PÉNICILLINES. LES ANTIBIOTIQUES, Y COMPRIS CLAFORAN, DOIVENT ÊTRE ADMINISTRÉS AVEC PRUDENCE À TOUT

PATIENT AYANT DES ANTÉCÉDENTS ALLERGIQUES, NOTAMMENT AUX MÉDICAMENTS. EN PRÉSENCE DE RÉACTION ALLERGIQUE À CLAFORAN, IL FAUT EN CESSER L'USAGE ET ADMINISTRER AU PATIENT LES AGENTS HABITUELS (COMME L'ÉPINÉPHRINE, LES ANTIHISTAMINIQUES, LES AMINES PRESSIVES OU LES CORTICOSTÉROÏDES).

### **Vitesse d'injection par voie intraveineuse**

Au cours des études de surveillance post-commercialisation, de l'arythmie pouvant menacer la vie a été signalée chez quelques rares patients à la suite de l'administration de céfotaxime en bolus rapide au moyen d'un cathéter veineux central. Par conséquent, le céfotaxime doit toujours être administré conformément aux directives énoncées à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

### **Appareil digestif**

#### ***Colite à *Clostridium difficile****

On a fait état de cas de colite à *Clostridium difficile* durant l'emploi de nombreux antibactériens, dont CLAFORAN. Cette affection peut se manifester par une diarrhée bénigne ou dégénérer en colite mortelle. Il est par conséquent important d'envisager la possibilité d'un tel diagnostic en présence de diarrhée ou de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation du côlon consécutifs à l'administration de tout agent antibactérien. On a rapporté la survenue de la colite à *C. difficile* plus de 2 mois après l'administration d'antibactériens.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *C. difficile*. Cette bactérie produit les toxines A et B qui contribuent à l'installation de la colite à *C. difficile*. Cette affection peut être une cause de morbidité et de mortalité considérables et elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

En présence de colite à *C. difficile* présumée ou confirmée, il faut prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas les moins graves répondent habituellement à l'abandon des antibactériens qui ne ciblent pas *C. difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et de suppléments protéiques, et l'emploi d'un antibactérien cliniquement efficace contre *C. difficile*. Il faut pratiquer une exploration chirurgicale si l'état clinique le justifie, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Anémie hémolytique**

**ON NE DOIT PAS EMPLOYER CLAFORAN CHEZ DES PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ASSOCIÉE AUX CÉPHALOSPORINES, PARCE QUE LA RÉCURRENCE DE L'HÉMOLYSE SERAIT BEAUCOUP PLUS GRAVE.**

Une anémie hémolytique sous médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, y compris CLAFORAN. Des cas graves d'anémie hémolytique, dont certains ont été mortels, ont été signalés tant chez des adultes que des enfants ayant pris des céphalosporines. Si un patient développe une anémie pendant l'administration de CLAFORAN ou au cours des 2 ou 3 semaines qui suivent, on doit considérer le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines et abandonner le traitement jusqu'à ce que la cause de l'anémie ait pu être déterminée.

Les patients peuvent bénéficier d'une surveillance périodique des signes et symptômes d'anémie hémolytique, y compris la mesure des paramètres hématologiques ou l'évaluation des anticorps induits par le médicament, s'il y a lieu (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **PRÉCAUTIONS**

CLAFORAN doit être prescrit avec prudence aux patients ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux bas, surtout à ceux qui ont souffert de colite.

### **Généralités**

L'emploi prolongé de CLAFORAN peut entraîner la prolifération de microorganismes non sensibles. Il est essentiel d'assurer une surveillance constante de l'état de santé du patient. En cas de surinfection, il faut interrompre le traitement et prendre les mesures appropriées.

À l'instar des autres anti-infectieux administrés par voie parentérale, CLAFORAN peut causer une irritation localisée des tissus. Le fait de changer de point d'injection contribue généralement à réduire l'extravasation périvasculaire. Dans de rares cas, la survenue d'une extravasation périvasculaire importante suivant l'administration de CLAFORAN peut entraîner des lésions tissulaires et nécessiter un traitement chirurgical. Afin de réduire le risque d'inflammation au minimum, il importe d'assurer une surveillance régulière du point d'injection et de changer celui-ci au besoin.

### ***Capacité à conduire un véhicule ou à effectuer d'autres tâches dangereuses***

Dans le cas d'effets secondaires comme des vertiges, la capacité à se concentrer et à réagir convenablement du patient peut être altérée. Dans de tels cas, les patients doivent éviter de conduire ou d'utiliser des machines.

### **Troubles sanguins**

Comme les autres  $\beta$ -lactamines, une granulocytopénie, une leucopénie, une neutropénie ou, plus rarement, une insuffisance médullaire, une pancytopenie ou une agranulocytose peut se développer pendant le traitement par CLAFORAN. La numération sanguine doit donc être surveillée lors des cycles de traitement d'une durée supérieure à 10 jours et l'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de résultats anormaux.

### **Emploi pendant la grossesse**

Le céfotaxime traverse la barrière placentaire. L'innocuité de CLAFORAN pendant la grossesse n'ayant pas été établie, son emploi durant cette période est déconseillé.

Chez la femme susceptible de procréer, il faut d'abord s'assurer que les avantages escomptés pour la mère sont supérieurs aux risques pour le fœtus.

### **Emploi pendant l'allaitement**

Étant donné que de faibles concentrations de céfotaxime sont excrétées dans le lait maternel, il faut interrompre soit l'allaitement, soit le traitement, selon ce qui est préférable.

### **Emploi chez les patients atteints de troubles particuliers**

Même si CLAFORAN altère rarement la fonction rénale, il est recommandé de surveiller cette fonction, particulièrement chez les patients gravement malades qui reçoivent de fortes doses.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, il faut suivre le schéma posologique spécialement recommandé à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, car une posologie normale est susceptible d'entraîner une concentration sérique excessive, et ce de façon prolongée, de l'antibiotique. Lorsque CLAFORAN et des aminosides sont administrés à un patient, on doit injecter les 2 antibiotiques séparément et non pas dans une seule et même injection (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Reconstitution**, **Incompatibilités**). La surveillance de la fonction rénale s'impose dans tous ces cas.

La teneur en sodium du céfotaxime sodique (48,2 mg/g) doit être prise en compte chez les patients astreints à un apport sodique limité.

### **Interactions médicamenteuses**

Le probénécide nuit au transfert des céphalosporines dans les tubules rénaux, ce qui retarde l'excrétion et augmente les concentrations plasmatiques.

Comme les autres céphalosporines, le céfotaxime peut potentialiser les effets néphrotoxiques des agents possédant de tels effets (comme le furosémide et les aminosides).

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On sait qu'un traitement par un antibiotique du groupe des céphalosporines, y compris le céfotaxime sodique, peut engendrer chez certains patients un test de Coombs direct positif.

Dans les épreuves de laboratoire, une réaction faussement positive au glucose peut se produire avec des agents réducteurs; ce n'est cependant pas le cas si on utilise les méthodes spécifiques de la glucose-oxydase.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables les plus fréquents et leur fréquence d'apparition sont :

#### **Système nerveux central (0,2 %) :**

Maux de tête.

#### **Appareil digestif (1,7 %) :**

Colite, diarrhée, nausées et vomissements. Des symptômes de colite pseudo-membraneuse peuvent apparaître pendant ou après le traitement par CLAFORAN.

#### **Appareil génito-urinaire (< 1 %) :**

Candidose, vaginite.

#### **Système hématologique (< 1%) :**

Comme pour les autres  $\beta$ -lactamines, il est possible qu'une neutropénie ou, plus rarement, une agranulocytose surviennent au cours du traitement par CLAFORAN, surtout s'il est administré de façon prolongée. Des cas de leucopénie, d'éosinophilie et de thrombocytopénie transitoires ont aussi été signalés.

Quelques patients ont eu un test de Coombs direct positif en cours de traitement par CLAFORAN et par d'autres céphalosporines (voir la section **PRÉCAUTIONS, Résultats des épreuves de laboratoire**). De rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés.

#### **Hypersensibilité (1,8 %) :**

Éruption cutanée, prurit, fièvre.

#### **Rein (< 1%) :**

À l'occasion, élévation de l'azotémie.

#### **Foie (< 1 %) :**

Élévation passagère des paramètres suivants : SGOT, SGPT, LDH sérique et phosphatases alcalines.

#### **Réactions locales (5 %) :**

Inflammation au point d'injection après administration intraveineuse. Douleur, induration et sensibilité après injection intramusculaire.

### Autres effets indésirables, y compris les données de surveillance post-commercialisation

#### **Réactions anaphylactiques :**

Un œdème de Quincke, un bronchospasme ou un malaise pouvant s'aggraver jusqu'au choc peuvent se produire en de rares occasions (voir la section **MISES EN GARDE, Réactions anaphylactiques**).



**Appareil cardio-vasculaire :**

De l'arythmie pouvant menacer la vie à la suite de l'administration en bolus rapide a été signalée chez quelques rares patients à qui CLAFORAN avait été administré rapidement au moyen d'un cathéter veineux central (voir la section **MISES EN GARDE, Vitesse d'injection par voie intraveineuse**).

**Système nerveux central :**

L'administration de  $\beta$ -lactamines, y compris CLAFORAN, à des doses élevées peut provoquer une encéphalopathie (p. ex., altération de la conscience, mouvements anormaux et convulsions), surtout chez les insuffisants rénaux. Des maux de tête et des vertiges ont été signalés.

**Peau :**

Éruptions cutanées, prurit et, moins fréquemment, urticaire.

Comme pour les autres céphalosporines, des cas isolés d'éruptions bulleuses (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été signalés.

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalés.

**Appareil digestif :**

Une douleur abdominale peut apparaître au cours du traitement par CLAFORAN. Comme c'est le cas avec les autres antibiotiques à large spectre, la diarrhée peut parfois être un symptôme d'entérocolite, cette manifestation pouvant à l'occasion s'accompagner de selles sanguinolentes. La colite à *C. difficile* est une forme particulière d'entérocolite qui peut survenir durant l'emploi d'antibiotiques, dont CLAFORAN (voir la section **MISES EN GARDE, Appareil digestif, Colite à Clostridium difficile**).

**Troubles généraux et affections au point d'administration :**

Des cas de douleur au site d'injection (pour la formulation i.m.) et des réactions inflammatoires au site d'injection (y compris une phlébite ou une thrombophlébite) ont été signalés.

**Système sanguin :**

Des cas d'anémie hémolytique ont été observés (voir la section **PRÉCAUTIONS, Anémie hémolytique**). Des cas d'insuffisance médullaire, de pancytopenie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été signalés (voir la section **PRÉCAUTIONS, Troubles sanguins**).

**Rénal :**

Une diminution de la fonction rénale (hausse de la créatinine) a été signalée avec l'emploi des céphalosporines, y compris CLAFORAN, surtout lorsqu'elles sont utilisées en concomitance avec des aminosides.

Comme pour les autres céphalosporines, de rares cas de néphrite interstitielle ont été signalés chez des patients recevant CLAFORAN.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés.

**Foie :**

Des élévations du taux des enzymes hépatiques (ALT, AST, LDH, gamma-GT et/ou phosphatases alcalines) et/ou de bilirubine ont été observées. Ces anomalies d'épreuves de laboratoire, qui peuvent également s'expliquer par la présence d'une infection, peuvent rarement excéder le double de la limite supérieure de la normale et évoquer une forme de lésions hépatiques, habituellement cholostatique et le plus souvent asymptomatique. Des cas d'hépatite (parfois accompagnée d'ictère) ont été signalés.

**Autres :**

Surinfection : comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques, l'emploi de CLAFORAN, surtout s'il est prolongé, peut provoquer la prolifération de microorganismes non sensibles. Il est donc essentiel d'évaluer régulièrement l'état de santé du patient. En cas de surinfection en cours de traitement, il faut prendre les mesures appropriées.

Comme cela a été signalé avec l'emploi d'autres antibiotiques pour traiter une borréliose, une réaction de Herxheimer peut se produire au cours des premiers jours du traitement.

La survenue de l'un ou de plusieurs des symptômes suivants a été signalée au bout de plusieurs semaines de traitement d'une borréliose : éruptions cutanées, démangeaisons, fièvre, leucopénie, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, difficulté respiratoire, gêne aux articulations. Ces manifestations sont, dans une certaine mesure, compatibles avec les symptômes de la maladie sous-jacente faisant l'objet du traitement.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

Il existe un risque d'encéphalopathie réversible lorsque les  $\beta$ -lactamines, y compris CLAFORAN, sont administrées à fortes doses. On ne connaît cependant pas d'antidote spécifique des  $\beta$ -lactamines.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CLAFORAN (céfotaxime pour injection), une fois reconstitué, peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire (voir les Tableaux 3 et 4 indiquant les modes de reconstitution recommandés selon la voie d'administration utilisée).

### Posologie

#### **Adultes et enfants de 50 kg ou plus :**

La posologie de CLAFORAN doit être déterminée en fonction de la sensibilité de l'agent pathogène, de la gravité de l'infection et de l'état du malade.

**Tableau 1 : Schéma posologique de CLAFORAN chez les adultes et les enfants de 50 kg ou plus**

Type d'infection	Dose quotidienne (g)	Fréquence et voie d'administration
Gonorrhée simple	1	1 g, i. m. (dose unique)
Infections simples	2	1 g aux 12 heures, i. m. ou i. v.
Infections moyennement graves à graves	De 3 à 6	1 ou 2 g aux 8 heures, i. m. ou i. v.
Infections très graves (p. ex., septicémie, SNC)	De 6 à 8	2 g aux 6 à 8 heures, i. v.
Infections gravissimes	Jusqu'à 12	2 g aux 4 heures, i. v.

LA DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE NE DOIT PAS DÉPASSER 12 GRAMMES.

#### **Nouveau-nés, nourrissons et enfants :**

Les schémas posologiques suivants sont recommandés :

##### Nouveau-nés (de la naissance à 1 mois)

de 0 à 1 semaine 50 mg/kg par dose, i. v., aux 12 heures

de 1 à 4 semaines 50 mg/kg par dose, i. v., aux 8 heures

##### Nourrissons et enfants (de 1 mois à 12 ans)

La dose quotidienne recommandée pour les enfants de moins de 50 kg est de 50 à 100 mg/kg, i. m. ou i. v., divisée en 4 ou 6 doses égales, ou jusqu'à 180 mg/kg/jour pour les infections graves (y compris les infections du système nerveux central).

Quand le poids est de 50 kg ou plus, utiliser la posologie habituelle chez l'adulte. LA DOSE QUOTIDIENNE MAXIMALE NE DOIT PAS DÉPASSER 12 GRAMMES.

**Tableau 2 : Schéma posologique de CLAFORAN chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants**

Patient	Âge ou poids	Dose	Voie d'administration	Intervalle posologique
Nouveau-nés	De 0 à 1 sem.	50 mg/kg/dose	i. v.	Aux 12 heures
Nouveau-nés	De 1 à 4 sem.	50 mg/kg/dose	i. v.	Aux 8 heures
Nourrissons et enfants	< 50 kg	50 à 100 mg/kg/jour (jusqu'à 180 mg/kg/jour en cas d'infections graves, comme une méningite)	i. v. ou i. m.	Fractionnement en 4 à 6 doses égales
Enfants	≥ 50 kg	Posologie chez l'adulte		

**Durée du traitement :**

Il faut prolonger l'administration de CLAFORAN pendant un minimum de 48 à 72 heures après que la fièvre est tombée ou que l'éradication bactériologique est évidente. On recommande que le traitement des infections à streptocoques β-hémolytiques dure au moins 10 jours afin de prévenir le risque de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite. Il faut procéder à des évaluations cliniques et bactériologiques fréquentes au cours du traitement de l'infection urinaire chronique, et ces évaluations peuvent devoir se poursuivre pendant plusieurs mois après la fin du traitement; les infections persistantes peuvent nécessiter un traitement prolongé. Il ne faut pas utiliser des doses inférieures aux doses recommandées.

**Usage prophylactique :**

Intervention chirurgicale

Afin de prévenir l'infection postopératoire dans les cas de chirurgie contaminée ou susceptible de l'être, les doses recommandées sont les suivantes :

- 1 g, i. m. ou i. v., administré de ½ à 1½ heure avant la première incision chirurgicale afin de s'assurer de la présence dans le sérum et les tissus d'une concentration adéquate d'antibiotique dès le début de l'intervention.
- 1 g, i. m. ou i. v., administré de 1½ heure à 2 heures après la première dose; dans le cas d'une intervention chirurgicale de longue durée, des doses additionnelles peuvent être administrées pendant l'opération si nécessaire, à des intervalles appropriés (de 1½ heure à 2 heures).
- 1 g, i.m. ou i. v., administré dans les 2 heures qui suivent la fin de l'intervention chirurgicale.

La dose prophylactique cumulative totale ne doit pas excéder 6 g au cours d'une période de 12 heures.

### Césarienne

La première dose de 1 g doit être administrée par voie i. v. dès que le cordon ombilical est ligaturé. Les deuxième et troisième doses devraient être données à raison de 1 g, i. m. ou i. v., 6 heures et 12 heures après la première dose.

### **Insuffisance rénale :**

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est évaluée à moins de 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dose de CLAFORAN doit être réduite de moitié (voir la section **PRÉCAUTIONS, Emploi chez les patients atteints de troubles particuliers**).

Si on ne connaît que les taux de la créatinine sérique, la formule suivante (basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) peut être utilisée pour déterminer la clairance de la créatinine.

$$\text{Hommes} \quad \text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge en ans})}{72 \times \text{creatinine sérique (mg/dl)}}$$

$$\text{Femmes:} \quad \text{Cl}_{\text{Cr}} \text{ (ml/min)} = 0.85 \times \text{la valeur obtenue ci-haut}$$

### Hémodialyse

De 1 à 2 g par jour, selon la gravité de l'infection; le jour de l'hémodialyse, il faut administrer CLAFORAN après la séance.

### **Administration**

#### **Voie intramusculaire :**

CLAFORAN doit être injecté profondément dans une masse musculaire importante, comme le quadrant supéro-externe de la fesse (grand fessier); il faut aspirer afin d'éviter que, par inadvertance, l'injection ne soit faite dans un vaisseau sanguin.

#### **Voie intraveineuse :**

Il est préférable d'utiliser la voie intraveineuse chez le patient atteint de bactériémie, de septicémie bactérienne ou d'autres infections graves ou gravissimes, ou chez le patient présentant un risque élevé dont la résistance est affaiblie par des facteurs débilissants tels que malnutrition, blessure, intervention chirurgicale, diabète, insuffisance cardiaque ou affection maligne, surtout s'il y a présence ou risque de choc.

Pour l'administration en bolus, la solution contenant CLAFORAN doit être injectée pendant une période de 3 à 5 minutes (voir la section **MISES EN GARDE, Vitesse d'injection par voie intraveineuse**).

On peut injecter la solution plus lentement en ayant recours à la perfusion, en quel cas il est préférable d'utiliser une aiguille à ailettes Butterfly<sup>1\*</sup>. Pendant la perfusion de la solution CLAFORAN, il est toutefois recommandé de cesser temporairement l'administration des autres solutions que le patient pourrait recevoir par le même dispositif de perfusion (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution, Incompatibilités**).

### **Reconstitution**

#### **Pour l'administration intramusculaire :**

CLAFORAN doit être reconstitué avec de l'eau stérile ou de l'eau bactériostatique pour préparations injectables selon les volumes recommandés dans le tableau suivant.

**Tableau 3 : Reconstitution pour l'administration intramusculaire**

	Quantité de diluant à ajouter (mL)*	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration moyenne approx. (mg/mL)
Flacon de 1 g	3	3,4	300
Flacon de 2 g	5	6,0	330

\* Agiter pour dissoudre.

#### **Pour l'administration intraveineuse :**

##### Pour l'injection en bolus intraveineux

Le contenu des flacons de 1 g et de 2 g doit être reconstitué avec au moins 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

##### Pour la perfusion intraveineuse

La solution reconstituée peut ensuite être diluée dans 50 à 1000 mL d'un soluté recommandé pour perfusion intraveineuse.

**Tableau 4 : Reconstitution pour l'administration intraveineuse**

	Quantité de diluant à ajouter (mL)*	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration moyenne approx. (mg/mL)
Flacon de 1 g	10	10,4	95
Flacon de 2 g	10	11,0	180

\* Agiter pour dissoudre.

Une solution de 1 g de CLAFORAN dans 14 mL d'eau stérile pour préparations injectables est isotonique.

<sup>1</sup> \* Marque déposée de Laboratoires Abbott

**Solutés pour perfusion intraveineuse :**

CLAFORAN peut être reconstitué avec les solutés pour perfusion suivants :

- chlorure de sodium (0,9 %) pour injection
- dextrose (5 %) pour injection
- chlorure de sodium (0,9 %) et dextrose (5 %) pour injection
- chlorure de sodium (0,45 %) et dextrose (5 %) pour injection
- chlorure de sodium (0,2 %) et dextrose (5 %) pour injection
- lactate de sodium pour injection
- dextrose (5 %) et chlorure de potassium (0,15 %) pour injection
- solution d'électrolytes Plasma-Lyte 56 dans du dextrose (5 %) pour injection
- soluté injectable de Ringer
- lactate de Ringer
- lactate de Ringer et dextrose (5 %) pour injection

**Incompatibilités :**

Les solutions CLAFORAN ne doivent pas être mélangées avec des solutions contenant des aminosides. S'il faut administrer CLAFORAN et des aminosides au même patient, il faut le faire séparément et non pas dans une seule et même injection.

Les solutions CLAFORAN ne doivent pas être préparées avec des diluants ayant un pH supérieur à 7,5 comme le bicarbonate de sodium injectable.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

À l'état de poudre, CLAFORAN doit être conservé à la température ambiante (15-25°C) et protégé de la lumière et de la chaleur.

CLAFORAN reconstitué dans le flacon original de la façon décrite à la section **Reconstitution** conserve une stabilité chimique durant 12 heures à la température ambiante (entre 15 et 25 °C) et durant 24 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Seules les solutions fraîchement reconstituées peuvent être diluées de nouveau dans 50 à 1000 mL de l'un des solutés pour perfusion recommandés, dans des sacs VIAFLEX<sup>2\*\*</sup> pour injections intraveineuses. Ces solutions conservent une stabilité chimique durant 12 heures à la température ambiante (entre 15 et 25 °C) et durant 24 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Toutes les solutions inutilisées doivent être jetées.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, il incombe à l'utilisateur de prévoir des durées et des conditions d'entreposage avant l'utilisation qui ne dépassent pas 24 heures entre 2 °C et 8 °C ou 12 heures à température ambiante (15 à 25 °C) alors que la dilution a été faite dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

La couleur des solutions de CLAFORAN (céfotaxime sodique) varie de jaune pâle à ambré, selon la concentration et le diluant utilisés. Les solutions ont tendance à foncer selon les conditions de conservation et doivent être protégées de la chaleur et de la lumière excessive.

---

<sup>2</sup> \*\* Marque déposée de Laboratoires Baxter-Travenol

Les solutions de CLAFORAN présentent une stabilité maximale à un pH de 5 à 7.

### **Directives particulières**

Avant de procéder à l'administration parentérale d'un médicament, il faut examiner attentivement le produit pour s'assurer qu'il n'y a ni particules ni décoloration. La couleur des solutions de CLAFORAN varie de jaune pâle à ambré, selon la concentration et le diluant utilisés. La poudre sèche, tout comme les solutions, a tendance à foncer selon les conditions de conservation.

## **PRÉSENTATION**

CLAFORAN (céfotaxime pour injection) est offert sous forme de poudre stérile blanc crème en flacons de 1 g et de 2 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique).

### **Composition**

CLAFORAN (céfotaxime pour injection) ne contient pas d'additif ni d'autres ingrédients non médicinaux.



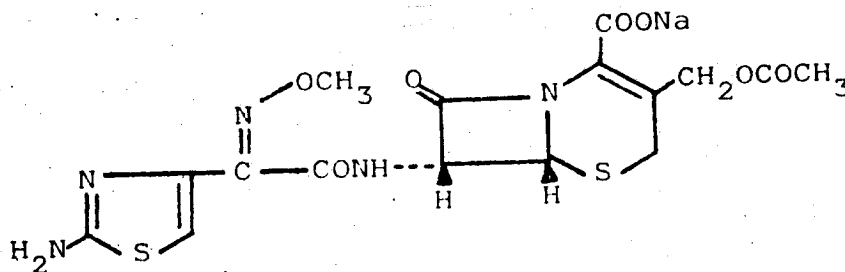
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune :** céfotaxime sodique

**Nom chimique :** (6*R*,7*R*)-3-(acétyloxy)méthyl]-7-[[*(Z)*]-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

**Masse moléculaire :** 477,5

**Description :** Poudre cristalline blanc crème, soluble dans l'eau à environ 20 %, mais peu soluble dans les diluants organiques habituels, y compris l'éthanol.

## MICROBIOLOGIE

Le céfotaxime exerce une activité in vitro sur une large gamme d'organismes gram-positifs et gram-négatifs, comme le démontre le tableau suivant :

**Tableau 5 : Sensibilité au céfotaxime des bactéries aérobies et anaérobies – sommaire**

MICROORGANISMES	N <sup>bre</sup> de souches	POURCENTAGE CUMULÉ DES SOUCHES INHIBÉES AUX CONCENTRATIONS INDIQUÉES <sup>a</sup> (µg/mL)									
		≤ 0,1	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16	32	64	≥ 128
<b>AÉROBIES</b>											
<b>GRAM-NÉGATIFS</b>											
<i>Acinetobacter spp.</i>	39	5	10	18	28	38	62	72	87	90	100
<i>Acinetobacter anitratum</i>	154				6	13	43	71	83	87	100
<i>Anicetobacter lwoffii</i>	15			50	90		100				
<i>Citrobacter spp.</i>	47	60	74	74	77	79	85	89	94	98	100
<i>Citrobacter diversus</i>	25	100									
<i>Citrobacter freundii</i>	28	79	93	96				100			
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	6083		91	95	99	100					
<i>Enterobacter spp.</i>	61	79	90	95	98					100	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	57	88	89	91		95		98		100	
<i>Enterobacter cloacae</i>	80	63	69	74	84	88				94	100
<i>Escherichia coli</i> <sup>b</sup>	657	95	98	99						100	
<i>Haemophilus spp.</i> <sup>b</sup>	294	97	99	100							
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>b</sup>	113	96	98	99						100	
<i>Klebsiella spp.</i>	101	91	97	100							
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10			20	50	60	70	80	90	100	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>b</sup>	226	88	98	99	100						
<i>Neisseria spp.</i>	12	75	100								
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>b</sup>	472	100									
<i>Neisseria meningitidis</i>	150				50	90					
<i>Proteus indole</i> (+)	102	64	75	85	94	96		97		100	
<i>Proteus indole</i> (-)	20	90				95				100	
<i>Proteus mirabilis</i> (-)	186	98	99		100						
<i>Providencia spp.</i>	37	35	54	78	86	95		100			
<i>Pseudomonas spp.</i>	136		1		3	9	28	57	72	85	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1412				1	6	30	69	85	97	100
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	12								50	90	100
<i>Pseudomonas putida</i>	10							50		90	100
<i>Salmonella spp.</i>	33	79	97		100						
<i>Salmonella typhi</i>	30	100									
<i>Serratia spp.</i>	93	29	43	47	52	54	58	63	78	95	100
<i>Serratia marcescens</i> <sup>b</sup>	86	35	41	44	50	65	81	97	100		
<i>Shigella spp.</i>	19	74	84	95	100						
<b>AÉROBIES</b>											
<b>GRAM-POSITIFS</b>											

<i>Staphylococcus aureus</i>	1686		5	16	89	95	100				
<i>Staphylococcus epidermis</i>	175	20	45	57	73	89	99			100	
<i>Streptococcus</i> , groupe A	12	100									
<i>Streptococcus</i> , groupe B	20	90	100								
<i>Streptococcus enterococcus</i>	146		1	5	10	14	17	20	21	25	100
<i>Streptococcus</i> , groupe D non entérocoque	23	70	87	98	100						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	67	91									
<b>ANAÉROBIES</b>											
<b>GRAM-NÉGATIFS</b>											
<i>Bacteroides spp.</i>	51		4		20	26	38	60	82	94	100
<i>Bacteroides fragilis</i>	28						50	90			
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	13							50		90	
<b>ANAÉROBIES</b>											
<b>GRAM-POSITIFS</b>											
<i>Clostridium spp.</i> (sauf <i>C. difficile</i> )	13	15			61	84	100				
<i>Clostridium perfringens</i>	19		50			90					
<i>Cocci</i>	11	50	90								
<i>Propionibacterium</i>	11	90									

<sup>a</sup> Dilutions successives (méthodes de dilution en bouillon et en gélose agar).

<sup>b</sup> Y compris les producteurs et les non-producteurs de  $\beta$ -lactamases.

La sensibilité aux  $\beta$ -lactamases a été déterminée par un système d'essai in vitro acellulaire, à partir de  $\beta$ -lactamases caractéristiques de divers types Richmond. On a démontré la stabilité du céfotaxime quant à l'effet d'inactivation des céphalosporinases produites par *Enterobacter cloacae* P 99 (groupe Ia) et *Pseudomonas* HS 18 (Id), ainsi que celui de la  $\beta$ -lactamase produite par *Escherichia coli* TEM (IIIa). Le composé était légèrement sensible aux effets de l'enzyme produite par *Klebsiella aerogenes* 1082 E (IVc).

**Tableau 6 : Effet de la  $\beta$ -lactamase sur le céfotaxime**

	<i>E. cloacae</i> P99		<i>Ps. aeruginosa</i> HS18		<i>Kl. aerogenes</i> 1082E		<i>E. coli</i> TEM	
	Sensibilité relative à la $\beta$ -lactamase	CMI	Sensibilité relative à la $\beta$ -lactamase	CMI	Sensibilité relative à la $\beta$ -lactamase	CMI	Sensibilité relative à la $\beta$ -lactamase	CMI
Céfotaxime	0 %	125 $\mu$ g	0 %	1,0 $\mu$ g	2,5 %	12,5 $\mu$ g	0 %	0,078 $\mu$ g

Le dénombrement initial de chacun des organismes était d'environ  $5 \times 10^4$  CFU/mL dans chaque tube. On a observé in vitro une action synergique du céfotaxime et des aminosides (gentamicine et tobramycine) contre certaines souches de *Pseudomonas*.

On a utilisé une méthode de dilution en bouillon (checkerboard) afin d'évaluer l'activité du céfopérazone, du céfotaxime, du moxalactam et de la carbénicilline en association avec la tobramycine contre 38 souches de *Pseudomonas aeruginosa*. On a noté une action synergique significativement plus fréquente ( $p < 0,001$ ) lorsque la tobramycine était associée au céfotaxime (63 %) que lorsqu'elle était associée à la carbénicilline (26 %), à la céfopérazone (21 %) ou au moxalactam (18 %). Des 25 souches inhibées par synergie, l'association céfotaxime-tobramycine a été synergique contre 24 souches et elle seule a exercé un effet synergique sur 10 d'entre elles. Sur 6 souches d'abord résistantes au céfotaxime, 5 sont devenues sensibles à cet agent (concentration minimale inhibitrice, 32 µg/mL) lorsqu'il a été associé à la tobramycine.

**Tableau 7 : Résultats de tests de synergie contre 38 souches de *Pseudomonas aeruginosa***

Association antibiotique <sup>a</sup>	Nombre d'actions synergiques (%)
T + CT <sup>b</sup>	24 (63,2)
T + CB	10 (26,3)
T + CP	8 (21,1)
T + ML	7 (18,4)

<sup>a</sup>T : tobramycine

CT : céfotaxime

CB : carbénicilline

CP : céfopérazone

ML : moxalactam

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  pour T + CT vs chacune des autres associations (test de McNemar). Les différences observées entre les autres associations d'antibiotiques n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans une autre étude, l'association céfotaxime/gentamicine a été mise à l'essai contre 111 isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*; on a démontré un effet synergique contre 73,9 % des souches testées.

### **Tests de sensibilité**

D'après l'étude de la sensibilité par disques mise au point par Bauer-Kirby-Sherris-Turck, les disques chargés à 30 µg de céfotaxime doivent produire une zone d'au moins 20 mm pour qu'on considère qu'un microorganisme est sensible à CLAFORAN. Une zone de 15 à 19 mm indique une sensibilité intermédiaire et une zone de 14 mm ou moins indique que les microorganismes sont résistants au céfotaxime.

Parce que certaines souches d'entérobactéries se sont montrées résistantes aux disques du groupe des céphalosporines, seuls les disques de céfotaxime doivent être utilisés pour étudier la sensibilité à CLAFORAN.

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie animale

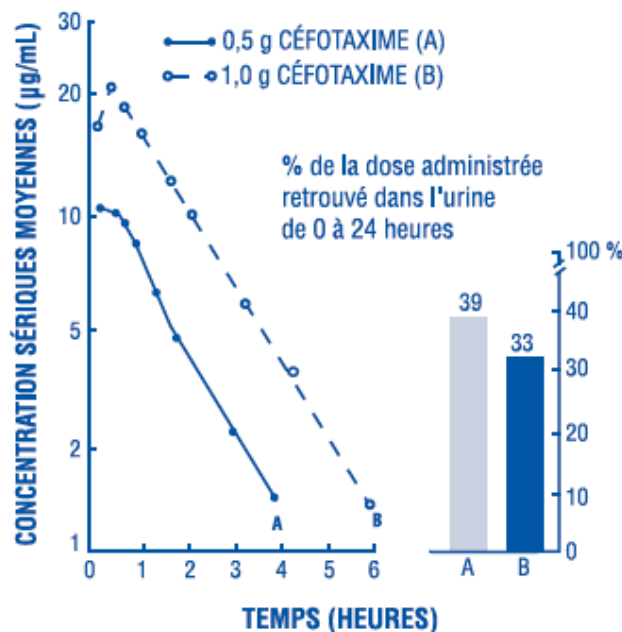
Les résultats des études de la pharmacologie animale démontrent que le céfotaxime n'a pas d'effet notable sur le système nerveux central, l'appareil cardio-vasculaire, l'appareil respiratoire, les reins, les mécanismes de coagulation sanguine et la glycémie.

### Pharmacologie et cinétique humaines

#### Administration intramusculaire :

##### Dose unique

Après l'administration i. m. d'une dose unique de 500 mg ou de 1 g de CLAFORAN à des volontaires en bonne santé, des concentrations sériques maximales moyennes de 11,7 et de 20,5 µg/mL respectivement sont atteintes dans les 30 minutes, puis elles déclinent avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 heure.



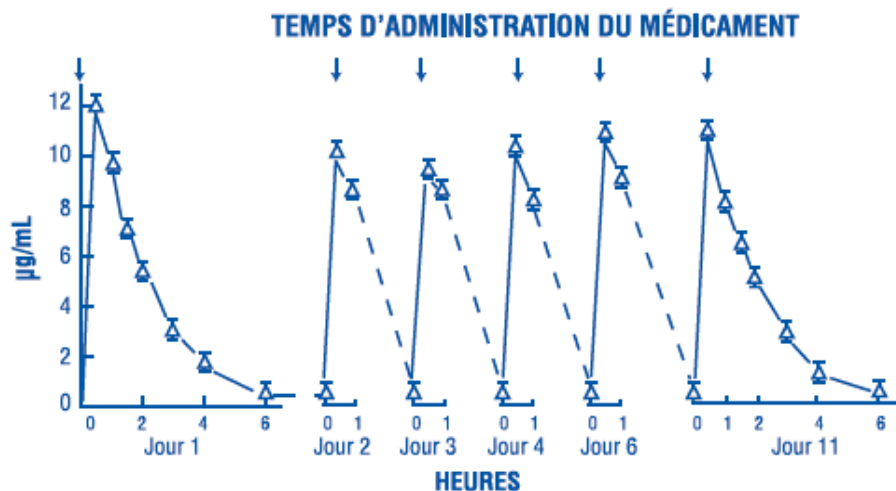
**Fig. 1 : Concentrations sériques moyennes et données sur l'excrétion urinaire du céfotaxime administré par voie intramusculaire, en dose unique de 0,5 et de 1 g, à 14 hommes volontaires en bonne santé**

**Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques du céfotaxime après l'injection intramusculaire d'une dose unique à 14 hommes volontaires en bonne santé (moyenne)**

PARAMÈTRES CINÉTIQUES	Céfotaxime	
	500 mg	1000 mg
Concentration sérique maximale ( $\mu\text{g/mL}$ )	11,7	20,5
Temps pour atteindre la concentration sérique maximale (h)	0,4	0,5
SSC $_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g/mL/h}$ )	24,1	48,4
$T_{1/2\beta}$ (h)	1,2	1,3
$Cl_s$ ( $\text{mL/min}/1,73\text{ m}^2$ )	315,6	318,5
% du médicament inchangé dans l'urine de 0 à 24 h	38,8	33,3
$Cl_r$ ( $\text{mL/min}/1,73\text{ m}^2$ )	122,4	103,8

### Doses multiples

À la suite d'injections intramusculaires répétées de 500 mg toutes les 8 heures, les concentrations sériques mesurées 30 minutes après l'administration du médicament variaient de 9,2 à 11,9  $\mu\text{g/mL}$ . La demi-vie était la même au jour 1 et au jour 11, mais on a observé des différences pour la SSC de 0 à 8 h, la clairance sérique fractionnaire et la clairance rénale, cette dernière différence étant probablement liée à la baisse notable de la quantité de médicament récupéré au jour 11.



**Fig. 2 : Concentrations sériques moyennes ( $\pm$  ET) du céfotaxime après des injections intramusculaires répétées de 500 mg, toutes les 8 heures, à 30 hommes volontaires en bonne santé**

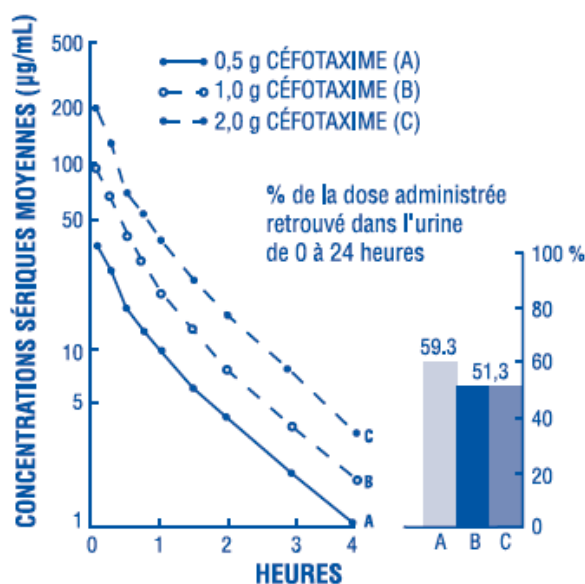
**Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques du céfotaxime après l'injection intramusculaire de doses multiples de 500 mg (moyenne + ET) à 30 hommes volontaires en bonne santé**

	<b>Jour 1</b>	<b>Jour 11</b>
Constante du taux d'élimination ( $\beta$ ) ( $h^{-1}$ )	0,778 $\pm$ 0,04	0,784 $\pm$ 0,04
$T_{1/2}$ (h)	0,93 $\pm$ 0,05	0,92 $\pm$ 0,05
SSC <sub>(0-8 h)</sub> ( $\mu g/mL/h$ )	24,28 $\pm$ 1,18	19,9 $\pm$ 1,25
Clairance sérique ( $mL/min/1,73 m^2$ )	304,8 $\pm$ 13,49	377,3 $\pm$ 23,61
Volume de distribution ( $L/1,73 m^2$ )	23,96 $\pm$ 1,07	29,68 $\pm$ 2,58
Clairance rénale ( $mL/min/1,73 m^2$ )	194,4 $\pm$ 18,35	146,6 $\pm$ 13,86
Médicament excrété (0-6 h) (%)	62,6 $\pm$ 5,09	39,1 $\pm$ 3,77

### Administration intraveineuse :

#### Dose unique (bolus de 5 minutes)

Après l'administration intraveineuse (bolus) d'une dose unique de 500 mg, de 1 g et de 2 g de CLAFORAN à des hommes volontaires adultes en bonne santé, les concentrations sériques ont atteint 38,9  $\mu g/mL$ , 101,7  $\mu g/mL$  et 214,4  $\mu g/mL$  respectivement, sans modification de la demi-vie d'élimination.



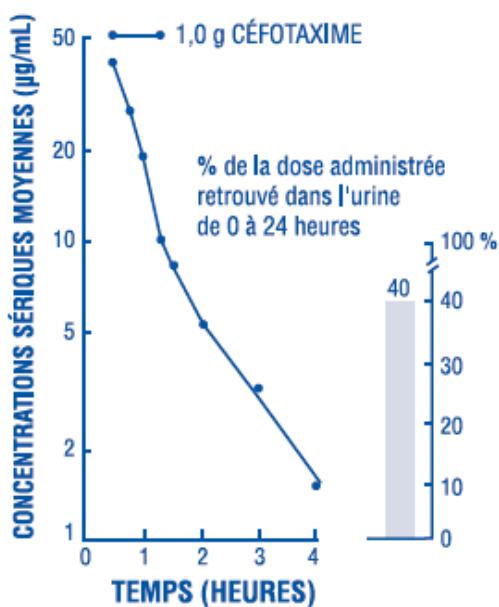
**Fig. 3 : Concentrations sériques moyennes et données sur l'excrétion urinaire du céfotaxime administré par voie intraveineuse (pendant 5 minutes), en dose unique de 0,5 g, de 1 g et de 2 g, à 15 hommes volontaires en bonne santé**

**Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques du céfotaxime après l'injection intraveineuse d'une dose unique de 0,5 g, de 1 g et de 2 g à 15 hommes volontaires en bonne santé (moyenne)**

PARAMÈTRES CINÉTIQUES	Céfotaxime		
	500 mg	1000 mg	2000 mg
Concentration sérique maximale ( $\mu\text{g/mL}$ )	38,9	101,7	214,4
SSC $_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g/mL/h}$ )	30,6	70,4	134,1
$T_{1/2 \beta}$ (h)	1,04	1,05	0,86
$Cl_s$ ( $\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ )	245,3	206,8	215,1
% du médicament inchangé dans l'urine de 0 à 24 h	59,3	51,3	51,3
$Cl_r$ ( $\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ )	146,8	104,0	110,4

Dose unique (perfusion de 30 minutes)

L'administration de 1,0 g de CLAFORAN par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes a produit une concentration sérique maximale moyenne, à la fin des 30 minutes, de 41,1  $\mu\text{g/mL}$  avec une demi-vie d'élimination de 1,13 h.



**Fig. 4 : Concentrations sériques moyennes et données sur l'excrétion urinaire du céfotaxime administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en dose unique de 1 g, à 10 hommes volontaires en bonne santé**



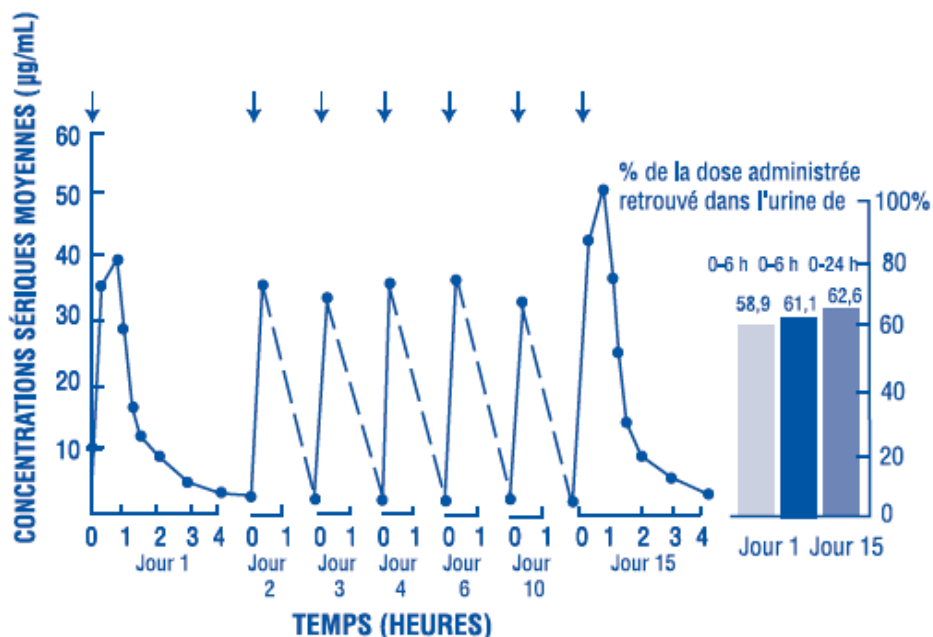
**Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques du céfotaxime après la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 1 g, pendant 30 minutes, à 10 hommes volontaires en bonne santé (moyenne)**

PARAMÈTRES CINÉTIQUES	Céfotaxime 1000 mg
Concentration sérique maximale à la fin de la perfusion de 30 min ( $\mu\text{g/mL}$ )	41,1
SSC $_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g/mL/h}$ )	44,3
$T_{1/2 \beta}$ (h)	1,13
$Cl_s$ ( $\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ )	341,6
% du médicament inchangé dans l'urine de 0 à 24 h	40,0
$Cl_r$ ( $\text{mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ )	130,1

Doses multiples (perfusions répétées de 30 minutes)

Il n'y a pas eu de signes d'accumulation du médicament après des perfusions i.v. répétées de 1 g en 30 minutes toutes les 6 heures pendant 14 jours.

La demi-vie biologique était d'environ 1 heure et 62,6 % de la dose administrée a été retrouvée sous forme inchangée dans l'urine après 24 heures (la presque totalité de ce pourcentage au cours des 6 premières heures).



**Fig. 5 : Concentrations sériques moyennes et données sur l'excrétion urinaire du céfotaxime administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes, en dose unique de 1 g toutes les 6 heures, pendant 14 jours, à 16 hommes volontaires en bonne santé**

**Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques du céfotaxime après la perfusion intraveineuse de doses multiples de 1 g, pendant 30 minutes, toutes les 6 heures, pendant 14 jours, à 16 hommes volontaires en bonne santé**

PARAMÈTRES CINÉTIQUES	1000 mg de céfotaxime	
	Jour 1	Jour 15
SSC <sub>(0-∞)</sub> (µg/mL/h)	57,4	68,9
T <sub>1/2 β</sub> (h)	1,2	1,0
Cl <sub>s</sub> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	259,3	219,5
% de médicament inchangé dans l'urine de 0 à 6 h	58,9	61,1
Cl <sub>r</sub> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	154,5	132,9

### **Pénétration dans le liquide céphalo-rachidien :**

#### Enfants

Dans 13 cas de méningite bactérienne (enfants âgés entre 9 jours et 5 ans) traitée avec succès au moyen d'une dose de 40 mg/kg, par voie i.v., toutes les 6 heures, pendant 14 jours, le céfotaxime a diffusé dans le liquide céphalo-rachidien de façon constante et à des concentrations thérapeutiques. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien de 6,0 µg/mL (après 36 à 48 heures) et de 1,2 µg/mL (après 14 jours) étaient de 17 à 275 fois supérieures aux CMB s'appliquant aux germes infectieux. Une dose unique de 40 mg/kg administrée à chacun des 5 nourrissons (1 à 19 mois) ayant subi une ventriculostomie, a donné des concentrations céphalo-rachidiennes moyennes de céfotaxime de 6,4 µg/mL, 5,7 µg/mL et 4,5 µg/mL après 2 heures, 4 heures et 6 heures, respectivement. Chez 4 nourrissons, la demi-vie moyenne du céfotaxime a été de 1,15 ± 0,58 heure dans le plasma et de 4,3 ± 3,1 heures dans le liquide céphalo-rachidien.

**Tableau 13 : Concentrations plasmatiques et céphalo-rachidiennes du céfotaxime et du désacétyl céfotaxime après injection intraveineuse à 13 enfants atteints de méningite bactérienne**

Médicament	Concentration du médicament (µg/mL)*					
	Début (36 à 48 h) du traitement			Fin (14 jours) du traitement		
	Plasma	LCR	Taux de diffusion (%)	Plasma	LCR	Taux de diffusion (%)
Céfotaxime	5,1 – 55,7 (16,7 ± 14,7)	0,74 – 38,8 (6,0 ± 10,2)	7,0 – 69,7 (27,7 ± 16,2)	1,7 – 13,6 (6,6 ± 4,3)	0,6 – 3,1 (1,2 ± 0,9)	4,5 – 64,7 (25,7 ± 21)
Désacétyl céfotaxime	2,5 – 20,1 (8,1 ± 4,2)	0,89 – 27,4 (4,6 ± 7,0)	12,2 – 219 (51,9 ± 54,5)	1,5 – 9,5 (5,4 ± 1,9)	0,5 – 2,1 (1,1 ± 0,8)	8,9 – 40,0 (20,8 ± 9,3)

\*Les chiffres entre parenthèses représentent la moyenne ± l'écart-type

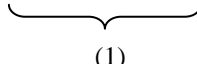
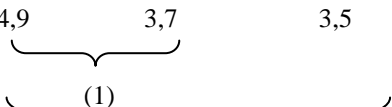
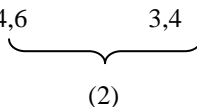
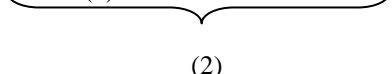
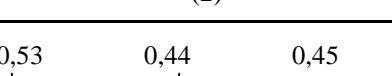
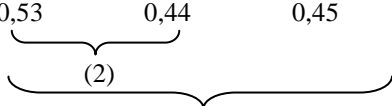
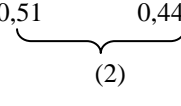
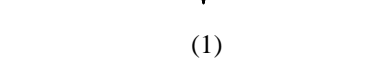
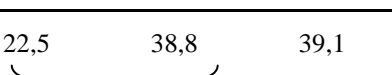

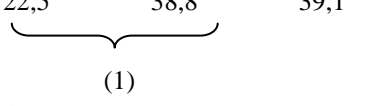
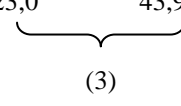
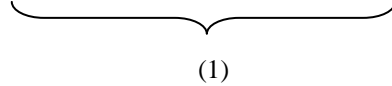
#### Adultes

Trente-deux adultes atteints de méningite ont reçu du céfotaxime, à raison de 2 g toutes les 8 heures en bolus intraveineux (3 à 5 min.). La concentration moyenne dans le liquide céphalo-rachidien a varié entre 0,8 µg/mL (méningite aseptique) et 6,4 µg/mL (méningite à germe gram-négatif et à *Listeria monocytogenes*) pour le céfotaxime et entre 0,5 et 5,4 µg/mL pour le métabolite.

**Pharmacocinétique pédiatrique :**

Une dose unique de 50 mg/kg de céfotaxime a été administrée en perfusion intraveineuse durant une période de 10 à 15 minutes à 29 nouveau-nés répartis dans différents groupes selon le poids à la naissance et l'âge. La demi-vie moyenne du céfotaxime chez les nourrissons ayant un poids plus faible à la naissance (inférieur ou égal à 1500 g), indépendamment de l'âge, a été plus longue (4,6 heures) que la demi-vie moyenne chez des nourrissons dont le poids à la naissance était supérieur à 1500 g (3,4 heures). La clairance sérique moyenne était également inférieure chez les nourrissons dont le poids à la naissance était faible. Bien que les différences dans les valeurs moyennes de la demi-vie soient statistiquement significatives en ce qui a trait au poids, elles ne sont pas importantes sur le plan clinique. La posologie devrait donc être établie uniquement en fonction de l'âge (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Nouveau-nés, nourrissons et enfants**).

**Tableau 14 : Paramètres pharmacocinétiques du céfotaxime après l'injection intraveineuse d'une dose unique de 50 mg/kg à 29 nouveau-nés (moyenne)**

	<u>Groupe I</u> (≤ 1500 g à la naissance et < 5 jours)	<u>Groupe II</u> (> 1500 g à la naissance et < 5 jours)	<u>Groupe III</u> (poids à la naissance variable et ≥ 5 ans)	<u>Groupe A</u> (≤ 1500 g)	<u>Groupe B</u> (> 1500 g)
Concentration sérique maximale (µg/ml)	116	127	122	133	117
SSC <sub>(0-6h)</sub> (µg/mL/h)	394	418	375	400	392
SSC <sub>(0-∞)</sub> (µg/mL/h)	683	620	551	675	561
				 (1)	
Demi-vie (h)	4,9	3,7	3,5	4,6	3,4
	 (1)			 (2)	
	 (2)				
	 (1)				
Volume de distribution (L/kg)	0,53	0,44	0,45	0,51	0,44
	 (2)			 (2)	
	 (1)				
	 (2)				
	 (1)				
Cl <sub>s</sub> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	22,5	38,8	39,1	23,0	43,9
	 (1)			 (3)	
	 (1)				

(1)  $p \leq 0,05$ ; (2)  $p \leq 0,01$ ; (3)  $p \leq 0,001$

### Insuffisance rénale :

On a injecté 1,0 g de céfotaxime, 2 fois par jour, par voie intraveineuse pendant 4 à 7 jours à 9 insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine variait de 5,0 à 25,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques du céfotaxime et de ses métabolites après l'injection intraveineuse de doses multiples à 9 insuffisants rénaux (moyenne)**

	CÉFOTAXIME		DACM		UP1		UP2	
	Première dose	Dernière dose	Première dose	Dernière dose	Première dose	Dernière dose	Première dose	Dernière dose
Concentration plasmatique maximale ( $\mu\text{g/mL}$ )			19,3	37,3	5,0	17,2	4,5	14,7
$\frac{C_{\text{max}} \text{ dernière dose}}{C_{\text{max}} \text{ première dose}}$	1,2		2,0		4,2		3,9	
Temps d'obtention de la $C_{\text{max}}$ (h)			5,1	3,7	6,5	6,0	6,2	6,0
Demi-vie de distribution (h)	0,5	0,7						
Demi-vie biologique (h)	2,9	3,1	10,4	11,5	6,2	16,6	8,1	21,1
SCC $_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g/mL/h}$ )	280	351	331	722	106	605	115	538
$\frac{\text{SCC (0-12 h) dernière dose}}{\text{SCC (0-12 h) première dose}}$	1,3		1,7		3,1		3,0	
Clairance rénale (mL/min)	13,0		14,8		30,2		30,9	
Élimination urinaire cumulative (mg)	171,4	137,7	127,8	154,4	84,5	142,0	75,3	133,7

Chez ces patients, la demi-vie du céfotaxime, du désacétyl-céfotaxime (DACM) et des métabolites UP1 et UP2 était plus longue et les clairances rénales réduites. La demi-vie biologique du céfotaxime était de 2,9 heures après la première dose et de 3,1 heures après la cinquième dose. Ni le médicament, ni ses métabolites ne se sont accumulés même lorsque la clairance n'était que de 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Toutefois, chez les patients dont la clairance de la créatinine se chiffre à environ 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, l'accumulation des métabolites devient évidente.

En conséquence, jusqu'à ce que l'on ait acquis davantage d'expérience sur le plan clinique chez de tels patients, il est recommandé de réduire la dose de céfotaxime de moitié lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

#### **Métabolisme et élimination :**

Chez les humains, le céfotaxime est partiellement métabolisé par des estérases non spécifiques. Le premier stade implique une désacétylation de la chaîne latérale acétoxyméthyle en désacétyl-céfotaxime (DACM); le second stade est la transformation du désacétyl-céfotaxime en sa forme lactonée, subséquentement dégradée en métabolites inactifs, UP1 et UP2.

Environ de 20 % à 36 % d'une dose intraveineuse de céfotaxime C<sup>14</sup> est éliminée par le rein sous forme inchangée et de 15 % à 25 % sous la forme de son métabolite principal, le DACM. Deux

autres métabolites urinaires (UP1 et UP2) représentent environ de 20 % à 25 % des produits d'excrétion. Environ 10 % de la dose administrée est éliminée dans les fèces.

Il a été démontré que le DACM contribuait dans une mesure de 10 % à 15 % à l'activité bactéricide de la molécule mère dont il dérive. Son activité est nulle sur *Pseudomonas*. Les métabolites UP1 et UP2 sont dépourvus d'activité antibactérienne.

Lors d'une étude effectuée chez 22 volontaires en bonne santé, l'administration de CLAFORAN et d'alcool n'a produit aucune réaction de type disulfirame.

### **Liaison protéique :**

Dans une étude in vitro où on a utilisé la méthode de dialyse par compartiments, on a déterminé que le céfotaxime se liait aux protéines sériques humaines dans une proportion d'environ 51 % (soit de 35 % à 64 %) quand les concentrations s'échelonnaient de 6,25 à 50 µg/mL. Le pourcentage dans lequel le métabolite désacétyl se liait aux protéines était de 16 % à 32 %, soit environ la moitié de celui de la molécule mère dont il dérive. À des concentrations sériques de 100 µg/mL, un faible pourcentage seulement de la molécule mère et de son métabolite était lié, probablement parce qu'à cette concentration, les molécules protéiques assurant la liaison sont saturées.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë du céfotaxime a été déterminée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Le degré de toxicité selon la voie d'administration s'établit comme suit : i.v. > i.p. > s. c. Aucune DL<sub>50</sub> n'a pu être établie pour l'administration par voie orale ou intramusculaire.

Les signes de toxicité se manifestaient fréquemment comme suit : convulsions cloniques et toniques, dyspnée, hypothermie et cyanose. Il n'y avait pratiquement pas de différence d'un sexe ou d'une espèce à l'autre. Le céfotaxime était 2 fois plus toxique chez les nouveau-nés que chez les adultes. La DL<sub>50</sub> du dérivé désacétyl du céfotaxime a été déterminée chez la souris; cette DL<sub>50</sub> ainsi que les signes d'intoxication étaient semblables à ceux du céfotaxime.

### **Toxicité à court terme**

Dans une étude de la toxicité aiguë menée pendant 6 jours, le céfotaxime a été administré par voie intraveineuse à 3 groupes de chiens beagle composés de 2 mâles et de 2 femelles; le premier groupe a reçu des doses de 500 mg/kg pendant 2 jours, puis de 100 mg/kg pendant 4 jours tandis que le deuxième groupe a reçu des doses de 1000 mg/kg pendant 2 jours, puis de 250 mg/kg pendant 4 jours. Le troisième groupe de 4 chiens, qui servait de groupe témoin, a reçu, selon un même protocole, du sérum physiologique. Les résultats des tests biochimiques ne démontraient rien de particulier, sinon une élévation passagère de l'urée et de la SGPT chez quelques mâles traités, et de la SGPT et de la phosphatase alcaline chez 2 femelles traitées.

À l'autopsie, les examens microscopiques ont révélé la présence d'hémorragies superficielles dans l'urètre de 1 mâle traité à fortes doses et également dans la vessie de 1 femelle du même

groupe. Ces hémorragies semblaient avoir été causées par un cathétérisme. L'autre mâle traité à fortes doses avait une cicatrice sur le rein et 2 sur la vessie. Chez tous les mâles traités, l'examen histologique du foie a dévoilé de l'hyperplasie des cellules de Kupffer dans quelques régions. Chez 1 mâle et 1 femelle du groupe traité à fortes doses, on a dénoté une abondante quantité de glycogène dans le parenchyme hépatique. L'examen microscopique des reins a permis d'observer une légère dilatation des tubules contournés proximaux sans changement épithélial chez 1 mâle de chacun des groupes traités. On a également noté la présence de cellules inflammatoires et d'histiocytes dans les reins chez 1 mâle de chacun des groupes traités.

### **Toxicité à long terme (30 jours et 13 semaines)**

La toxicité à long terme du céfotaxime a été étudiée chez 3 groupes de 17 rats des 2 sexes; ils ont reçu quotidiennement des doses sous-cutanées uniques de 300, 1000 et 3000 mg/kg pendant 1 mois. Le céfotaxime, à la dose la moins élevée, a causé une légère dilatation du cæcum et de très faibles changements inflammatoires dans le tissu sous-cutané aux points d'injection. Dans le groupe recevant 1000 mg/kg/jour, on a noté une dilatation du cæcum, des changements inflammatoires aux points d'injection accompagnés de modifications histopathologiques dans la rate et la moelle osseuse et des changements dans les tubules rénaux. Ces diverses altérations étaient peu fréquentes et bénignes. Chez les rats traités aux concentrations les plus élevées, soit 3000 mg/kg/jour, on a noté une dilatation du cæcum et une hémorragie sous-cutanée importante aux points d'injection. Les hémorragies et les changements inflammatoires ont entraîné une augmentation des granulocytes neutrophiles et une baisse de la numération érythrocytaire et des taux d'hématocrite et d'hémoglobine, de l'hyperplasie des lymphoïdes de la rate et une érythropoïèse accrue dans la moelle osseuse. En conséquence, le poids de la rate avait augmenté. Deux semaines après que le traitement a été renversé, ces changements avaient régressé. Des fragments de cellules épithéliales et de sels amorphes ont été observés dans les sédiments urinaires. Le poids rénal était plus élevé chez toutes les femelles. Les tubules rénaux étaient dilatés et des matières granulaires éosino-positives étaient présentes dans les cellules épithéliales des tubules proximaux.

Dans une autre étude, 3 groupes de 15 rats des 2 sexes ont reçu du céfotaxime selon un plan semblable; des doses de 400, 800 et 1600 mg/kg/jour leur ont été administrées pendant 13 semaines. Différents paramètres tels l'examen des urines, l'hématologie, les données biologiques et l'examen *post mortem* de l'analyse macroscopique et microscopique des lésions ont démontré des résultats semblables à ceux observés précédemment.

La toxicité intraveineuse du céfotaxime a été étudiée chez 4 groupes de 15 rats mâles et 15 rats femelles à qui on a administré, dans la veine caudale, de 0 à 1000 mg/kg/jour du médicament pendant 1 mois. Sauf chez certains animaux traités aux doses les plus élevées, soit 1000 mg/kg, qui poussaient de petits cris aigus, ont essayé de se soustraire à l'injection et ont manifesté des changements inflammatoires aux points d'injection, l'administration de céfotaxime n'a provoqué ni modification importante de comportement ni mortalité dans aucun des groupes traités. Dans les tests d'hématologie, le temps de recalcification plasmatique et le temps de Quick étaient légèrement plus courts et la numération des plaquettes quelque peu diminuée chez les rats des 2 sexes traités à des doses élevées, mais ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. L'autopsie autant des mâles que des femelles a démontré que la dilatation du cæcum accompagnée de la rétention de son contenu était liée à la dose.

Dans certains de ces cas, l'hémorragie, les changements inflammatoires et l'amincissement de la paroi du cæcum ont été observés par microscopie. On n'a décelé aucune anomalie de la rate sauf une hyperplasie des lymphoïdes observée tant dans les groupes traités que dans le groupe témoin. Toutefois, dans une autre étude réalisée selon un plan semblable, on a rapporté des augmentations du poids de la rate liées à la dose. On a observé, par examen histologique, une activation modérée de la pulpe blanche de la rate de certains des animaux traités aux doses de 100 ou 300 mg/kg pendant 30 jours.

L'étude de la toxicité intraveineuse et intramusculaire du céfotaxime à long terme a été poussée plus à fond chez des groupes de chiens beagle composés de 3 mâles et 3 femelles traités à des doses de 0 à 300 mg/kg/jour pendant 30 jours consécutifs. Quand on leur a administré 300 mg/kg/jour par voie intraveineuse, tous les chiens ont salivé abondamment et l'écoulement nasal était évident. Chez les chiens, le poids des reins s'était accru. Un mâle et les 3 femelles du groupe traité aux doses élevées souffraient d'hyperémie accompagnée d'un léger œdème dans les aires corticales des reins. On a observé une hémorragie et des réactions hémorragiques au point d'injection. Le céfotaxime, lorsqu'il était administré par voie intramusculaire à raison de 72 ou 179 mg/kg/jour, a provoqué de la douleur au point d'injection chez certains animaux. L'importance des lésions au point d'injection et la fréquence de leur apparition semblent être liées à la dose. Plusieurs chiens traités à ces 2 doses de céfotaxime souffraient également de diarrhée.

Dans une autre étude, on a administré du céfotaxime par voie intraveineuse à des chiens beagle (3 animaux/sexe/groupe) des doses de 500, 1000 et 1500 mg/kg/jour pendant 13 semaines. Comme cela avait été observé précédemment, les chiens recevant des doses de 1000 et 1500 mg ont salivé pendant l'injection du composé et ont eu à l'occasion des selles molles. À la onzième semaine, 1 femelle recevant 1500 mg/kg/jour a montré des signes d'anémie; la palpation a laissé supposer des troubles hémorragiques dans la région de la rate. Les hémogrammes ont confirmé une hémorragie aiguë. Des lésions rénales, de minimales à légères, se sont produites dans tous les groupes, mais pas chez tous les chiens. Certains chiens recevant 1000 et 1500 mg/kg/jour présentaient une légère élévation de l'hématopoïèse extra-médullaire de la rate. Dans les ganglions lymphatiques préscapulaires des chiens traités, on a observé une élévation de la lymphadénite focale et de l'érythrophagocytose. Chez les chiens mâles, les ganglions lymphatiques présentaient une activité accrue des centres germinatifs et une hyperplasie des plasmocytes médullaires.

Des groupes de chiots beagle composés de 4 mâles et de 4 femelles ont reçu en plus des injections sous-cutanées de céfotaxime à raison de 0 à 1500 mg/kg/jour pendant 30 jours consécutifs. On a observé une réaction à la douleur, en intensité et en durée, liée à la dose. Les examens *post mortem* ont révélé une hémorragie et de l'œdème au point d'injection.



On a comparé la toxicité à long terme du céfotaxime à celle de la céphaloridine et de la céphalothine chez 6 groupes de 3 lapins et de 3 lapines traités quotidiennement par voie intraveineuse pendant 30 jours.

Les doses de céfotaxime s'échelonnaient de 0 à 120 mg/kg/jour tandis que celles de la céphaloridine et de la céphalothine étaient de 120 mg/kg/jour. Dans le groupe céfotaxime, la dose de 30 mg/kg a provoqué la mort de 1 lapin, la dose de 60 mg/kg, de 3 lapins et la dose de 120 mg/kg, de 2 lapins. Deux lapins sont morts dans le groupe céphaloridine et 1, dans le groupe céphalothine. On a observé de la diarrhée dans tous les groupes. Ni le céfotaxime ni la céphalothine n'ont produit de lésions microscopiques. Deux lapins recevant de la céphaloridine ont subi des nécroses du myocarde.

### **Toxicité chronique**

La toxicité chronique du céfotaxime a été étudiée chez les rats et les chiens pendant une période de 6 mois.

Des groupes de 25 rats mâles et de 25 rats femelles ont reçu des injections sous-cutanées de 0, 40, 100 et 250 mg/kg/jour de céfotaxime pendant 26 semaines. Dans l'ensemble, l'administration de céfotaxime sur une période prolongée de 6 mois a été bien tolérée. Chez les rats mâles et femelles recevant 250 mg/kg/jour, le gain pondéral avait fléchi légèrement et de façon passagère. On a noté des réactions locales chez les animaux recevant 100 ou 250 mg/kg à partir de la troisième semaine jusqu'à la fin de l'étude. L'examen microscopique des tissus prélevés chez les animaux traités aux doses élevées ont démontré une sclérose sous-cutanée inflammatoire marquée, souvent accompagnée d'hématomes et d'atrophie musculaire.

On a dû tuer 1 mâle après 4 mois de traitement à raison de 250 mg/kg à cause d'une soudaine détérioration de son état général. L'examen histopathologique a révélé une ulcération de la muqueuse gastrique, une congestion du foie et une cicatrice interstitielle sous-capsulaire dans le rein. Outre ce mâle, aucun autre animal n'est mort.

L'étude de la toxicité chronique du céfotaxime a été poussée plus à fond chez des chiens (4 animaux/sexe/groupe) qui ont reçu des doses intramusculaires de 0, 40, 100 ou 250 mg/kg/jour pendant 26 semaines.

On a observé une réaction à la douleur immédiatement après l'injection, chez tous les chiens des groupes traités aux doses les plus élevées. Les lésions histopathologiques enregistrées aux points d'injection ont démontré une relation de cause à effet entre la dose et la réaction inflammatoire. Aucun chien n'est mort pendant le traitement. Chez quelques animaux, de nombreuses variations dans l'hématologie, la coagulation et les constantes biochimiques ont pu être observées. Ces variations se situaient cependant dans les limites normales et leur répartition dans les 2 groupes n'a laissé supposer aucun effet imputable au composé.

### **Fertilité et reproduction**

Le céfotaxime a été administré par voie intraveineuse à des doses de 0, 100, 400 et 2000 mg/kg/jour à des groupes de 22 à 24 souris mâles pendant 9 semaines avant et pendant l'accouplement, et à des groupes de 23 à 24 femelles pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au sixième jour de la gestation. Le taux de copulation et de conception qui s'ensuit dans les groupes traités était comparable à celui observé dans le groupe témoin.

Le nombre de corps jaunes, de résorptions et de fœtus morts ou vivants ne différait pas dans les groupes traités et le groupe témoin. Le poids corporel et placentaire, la longueur de la couronne à la croupe et la proportion des sexes des fœtus vivants étaient les mêmes que dans le groupe témoin. Les fœtus vivants issus de chaque schéma posologique n'ont présenté aucune anomalie externe, viscérale ou osseuse imputable au médicament.

Dans une étude semblable réalisée chez les rats (de 20 à 25 animaux/sexe/groupe), le céfotaxime administré à des doses de 0, 40, 100 ou 250 mg/kg/jour n'a pas modifié le comportement sexuel et la fonction de reproduction des parents (F0) et de leurs petits (F1).

### **Comportement pendant la période périnatale et postnatale**

Des études périnatales et postnatales ont été effectuées sur le céfotaxime chez 104 rates déjà accouplées. Dans la première étude, des doses de 150, 300 et 600 mg/kg ont été administrées par injection intraveineuse 2 fois par jour, à un intervalle minimum de 6 heures, à partir du quinzième jour de gestation, puis tout au long de la gestation et de la lactation.

Aucun effet imputable au céfotaxime n'a été observé sur les plans de l'apparence, du comportement, de la survie et de la fertilité de la mère, de la durée de la gestation et du nombre de nouveau-nés vivants et non viables. Le poids corporel des mères était comparable pendant la gestation et la lactation, dans les groupes traités au céfotaxime et les groupes témoins; une légère diminution du gain pondéral dans le groupe de rates recevant 1200 mg/kg/jour a toutefois été remarqué pendant les 5 premiers jours de traitement et du 12<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour de la lactation. On a noté une réduction du poids corporel moyen des nouveau-nés de ce groupe à la naissance et tout au long de la période de sevrage. Aucun autre effet biologique notable n'a été observé à la suite des injections intraveineuses de 1200 mg/kg/jour de céfotaxime ou moins, pendant la dernière partie de la gestation et tout au long de la période de sevrage.

Suivant un protocole semblable, on a administré des doses intramusculaires de 0, 40, 100 ou 250 mg/kg/jour de céfotaxime. À de telles doses, le céfotaxime n'a en rien modifié le comportement pendant la période périnatale et postnatale de la mère ni l'état général et la viabilité de sa progéniture.

### **Tératologie**

Des doses de 300, 600 et 1200 mg/kg/jour de céfotaxime ont été administrées par voie intraveineuse à des groupes de 20 à 23 souris gravides tandis que des doses de 300, 600 et 1200 mg/kg/jour ont été administrées par voie intraveineuse ou de 40, 95 ou 210 mg/kg/jour par voie intramusculaire à des rates gravides du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> ou au 18<sup>e</sup> jour de la gestation. Aucune indication confirmant une relation entre le composé et les effets tératogènes n'a été relevée chez aucun des fœtus à l'autopsie ou à l'examen des viscères et de l'ossature. En se fondant sur les

résultats de ces études, on n'a pu déduire que le céfotaxime était embryotoxique ou tératogène en administration parentérale chez la souris et la rate à des concentrations de 1200 mg/kg/jour.

Les effets tératogènes du céfotaxime ont été étudiés plus à fond chez des lapines gravides recevant des doses quotidiennes intramusculaires de 25, 50 et 90 mg/kg pendant des périodes successives de 4 à 7 jours tout au long de la période d'embryogénèse. On a enregistré une toxicité chez la mère et l'embryon dans les groupes recevant 50 mg/kg ou plus. On a noté dans les groupes recevant 90 mg/kg/jour un poids fœtal moindre et dans tous les groupes, y compris les groupes témoins, quelques malformations ou anomalies simples. Les lapins sont particulièrement sensibles aux céphalosporines en général; ils ne sont donc pas désignés pour étudier les effets sur la reproduction et les effets tératogènes de ces composés.

### **Mutagénicité**

Aucun effet n'a pu être attribué au céfotaxime avec les méthodes standard de détection : test du micronoyau chez la souris et test d'Ames sur les souches bactériennes.

### **Carcinogénicité**

Aucune étude à long terme n'a été réalisée pour évaluer la carcinogénicité du céfotaxime.

### **Néphrotoxicité**

Le potentiel néphrotoxique du céfotaxime a été comparé à celui de la céphaloridine et de la céphalothine chez les lapins (2 mâles et 2 femelles par groupe) lors d'administrations intramusculaires de doses de 220 mg/kg, 200 mg/kg et 190 mg/kg respectivement pendant 7 jours consécutifs. Les 3 antibiotiques ont provoqué une émaciation chez certains animaux et la mort de 1 lapin dans chaque groupe traité. L'examen histologique n'a révélé la présence de nécrose des tubules urinaires que chez les animaux traités par la céphaloridine. Dans les groupes traités par le céfotaxime ou la céphalothine, aucun changement morphologique des organes provoqué par une de ces substances n'a été décelé.

On a démontré que le furosémide, un diurétique puissant, augmentait la néphrotoxicité de la céphaloridine chez les animaux. Des études ont été menées chez la souris et le rat pour évaluer l'effet sur la fonction et les tissus rénaux de l'administration d'une dose parentérale unique de 20 mg/kg de furosémide 15 minutes avant l'injection de céfotaxime. Les concentrations de céfotaxime étaient de 2000 et 4000 mg/kg chez la souris et de 2500 et de 5000 mg/kg chez le rat. L'examen microscopique des reins a révélé une dilatation de certains tubules dans le cortex de la substance médullaire et la présence de cylindres hyalins chez tous les animaux témoins et traités, indépendamment de l'administration du furosémide.

La néphrotoxicité de l'association du céfotaxime (1000 mg/kg/jour, i.v.) avec la gentamicine (30 mg/kg/jour, i.m.) ou le furosémide (100 mg/kg/jour, voie orale) a été étudiée chez des groupes de 16 rats femelles pendant 28 jours consécutifs. Aucun de ces traitements, qu'il ait été administré en monothérapie ou en association avec le céfotaxime, n'a provoqué de mortalité ou d'anomalie dans le comportement ou l'apparence, ni influé sur le gain pondéral ou la consommation de nourriture. Les constatations histopathologiques les plus importantes étaient : apparition dans le groupe recevant le céfotaxime, en monothérapie, de substance éosino-positive (légère dégénérescence) dans les cellules épithéliales des tubules contournés proximaux, présence estimée attribuable à un changement dans les lysosomes; inflammation interstitielle et légère

nécrose focale dans les tubules proximaux des rats recevant de la gentamicine en monothérapie; enfin, calcification des tubules contournés distaux chez les animaux recevant seulement du furosémide. L'association du céfotaxime avec la gentamicine ou le furosémide a provoqué une combinaison des changements mentionnés ci-dessus, sans toutefois en augmenter la fréquence ou l'importance.

### **Étude de la tolérance**

On a étudié la tolérance intraveineuse locale au céfotaxime chez le rat et le chien. Pendant 30 jours, on a administré dans la veine caudale de rats (15 animaux/sexe/groupe) des doses quotidiennes de 125, 500 et 1000 mg/kg de céfotaxime dilué dans un soluté physiologique; chez ces rats, ainsi que chez les rats témoins, une légère dégénérescence de l'épiderme, mais liée à la dose, une hémorragie, de l'œdème périfolliculaire et une infiltration cellulaire inflammatoire du derme et des tissus sous-cutanés se sont manifestés. Chez les chiens cependant, la tolérance intraveineuse n'était pas liée à la dose et était semblable à celle des animaux témoins. Les lésions minimales observées aux points d'injection après l'administration de 0 à 1500 mg/kg/jour pendant 13 semaines ont été imputées au trauma causé par les injections i.v. répétées plutôt qu'au céfotaxime lui-même.

La tolérance intramusculaire locale au céfotaxime a été comparée à celle de la céphaloridine chez 2 groupes de 10 rats mâles auxquels on a administré une dose unique de 100 µg. Le céfotaxime n'a causé que des dommages locaux légers et passagers aux tissus – régions nécrotiques, fragmentation des fibres musculaires et inflammation – tandis que la céphaloridine a causé des dommages plus graves et persistants.

La tolérance intramusculaire locale à 1000 mg/kg de céfotaxime a fait l'objet d'une étude plus approfondie chez des groupes de 3 lapins mâles et 3 lapins femelles auxquels on a administré une injection unique contenant ou non de la lidocaïne à 1 %. Un lapin dans chaque groupe est mort de diarrhée et aucune lésion des organes provoquée par le médicament n'a été observée à la fin d'une période de suivi de 3 semaines. Cette étude a démontré que l'administration du médicament dans une solution de lidocaïne à 1 % ne modifie pas la tolérance à une dose de 1000 mg/kg de céfotaxime chez le lapin.

On a également comparé la tolérance sous-occipitale au céfotaxime et à la céphaloridine administrés à des groupes de 10 rats à raison d'une injection sous-occipitale unique de doses variant de 2,5 à 19 mg/kg. Des doses de 2,5 et de 5 mg/kg de céphaloridine et de 19 mg/kg de céfotaxime ont provoqué de la prostration, de l'insuffisance respiratoire, de l'hyperventilation, des tremblements et des convulsions. À chacune de ces concentrations, de 40 % à 60 % des animaux de chaque groupe sont morts quelques minutes après les injections. Des doses de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg et 9,5 mg/kg de céfotaxime et de 1,25 mg/kg de céphaloridine étaient tolérées de façon satisfaisante.

Afin de vérifier la tolérance intrathécale, on a administré à 2 chiens beagle mâles et à 2 chiens beagle femelles une dose unique de 50 mg de céfotaxime dans le trou occipital. Tous les chiens traités par le céfotaxime ont eu de légères convulsions tétaniques pendant environ 1 heure, cela vers la fin de l'anesthésie. Les examens histologiques n'ont démontré aucune atteinte du système nerveux central, de la moelle épinière et des méninges imputables au composé.

La tolérance rénale au céfotaxime a été également comparée à celle de la céphaloridine dans des groupes de 2 chiens beagle mâles et de 2 chiens beagle femelles auxquels on a administré une injection i. v. unique de 1000 mg/kg. Contrairement à la céphaloridine, le céfotaxime n'a provoqué qu'une faible réduction passagère de la clairance de l'acide para-aminohippurique. La clairance de la créatinine est demeurée la même et le débit urinaire n'a été modifié en aucun temps.

### **Étude d'association**

La toxicité ( $DL_{50}$ ) des associations de céfotaxime et de gentamicine étudiée chez les rats n'apparaît pas très différente des toxicités observées pour chacun de ces composés pris séparément.

## RÉFÉRENCES

1. Acar JF, Husson JM, Guibert J, et al. HR756 pharmacokinetics. Preliminary therapeutic results in severe human infections. Presented at the 18th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Atlanta, Ga. Oct. 1-4, 1978.
2. Adam D, Schlakhauser. The diffusion of cefotaxime in different tissues of the urogenital tract. *Infection* 1980; 8 (suppl 3): S327-28.
3. Asmar BI, Thirumoorthi MC, Buckley JA, Kobos DM, Dajani AS. Cefotaxime diffusion into cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1985; 28: 138-40.
4. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45: 493. Standardized Disc Susceptibility Test, Federal Register, 39:198182-84. Approved Standard: ASM-2, Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, July 1975.
5. Bax R, White L, Reeves D, et al. Pharmacokinetics of cefotaxime and its desacetyl metabolite. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:155-7.*
6. Belohradsky BH, Geiss D, Marget W, et al. Intravenous cefotaxime in children with bacterial meningitis. *Lancet* 1980; 1(8159): 61-3.
7. Bernard C, Coppens L, Mombelli G, et al. Bactericidal activity of serum in volunteers receiving cefotaxime (HR756) with or without amikacin. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980 I:140-1.*
8. Brisou B, Duvallon PP, Lepers JP, et al. Clinical study and in vitro activity on *Neisseria gonorrhoeae* on a new cephalosporin. RU24756. *Med Mal Infect* 1979; 4:256-61.
9. Brown W. Cefotaxime for bacterial meningitis. *Lancet* 1979; 1(June 9):1246.
10. Chabbert YA, Lutz AJ. HR756 the syn isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1978; 14:749-54.
11. Childs SJ. Antibiotic prophylaxis in genitourinary surgery. *Clinical Therapeutics*. 1981; (suppl A):111-23.

12. Clumeck N, Van Hoof R, Van Laethem Y, et al. Therapeutic effectiveness and pharmacokinetic results of cefotaxime (HR756) in human infections due to multiresistant bacteria. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1980; I:122.
13. Clumeck N, Van Hoof R, Van Laethem Y, et al. Cefotaxime and nephrotoxicity. *Lancet* 1979;1(8120):835.
14. Daikos GK, Kosmidis J, Giamerellou H et al. Clinical bacteriological and pharmacokinetic results with HR756, a new b-lactamase resistant cephalosporin. Presented at the 18th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, Ga. Oct.1-4, 1978.
15. Esmieu F, Guibert J, Rosenkilke HC, Ho I, LeGo A. Pharmacokinetics of cefotaxime in normal human volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1980 (suppl A); 6:83-92.
16. Feldstein TJ, Uden DL, Larson TA. Cefotaxime for treatment of Gram-negative bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:471-5.
17. Fu KP, Aswapokee P, Ho I, et al.: Pharmacokinetics of cefotaxime. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 16:592-7.
18. Geyer J, Höffler D, Demers HG et al. Cephalosporin induced encephalopathy in uremic patients. *Nephron*. 1988 ;48:237.
19. Grassi GG, Dionigi R, Ferrara A, et al. Penetration of HR756 (cefotaxime) in lung tissue and bronchial secretions. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1980; 1:120-1.
20. Hanninen P, Toivanen P. HR756. A new cephalosporin derivative. A clinical trial. Presented at the 18th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, Ga. Oct. 1-4, 1978.
21. Hargreave TB, Hindmarsh JR, Elton R, et al. Short-term prophylaxis with cefotaxime for prostatic surgery. *Br Med J* 1982; 284:1008-10.
22. Helwig HF. Cefotaxime in pediatrics. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1980; 1:128-9.

23. Ho I, Aswapokee P, Fu KP, et al: Pharmacokinetic parameters of cefotaxime after intravenous and intramuscular administration of single and multiple doses. In: *Curr Chemo and Infect Dis Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1980;I :116-8.
24. Hubrechts JM, Van Hoof R, Denolf R, et al. Treatment of uncomplicated gonorrhoea with cefotaxime. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1980; 11:1269-70.
25. Jacobs RF, Wells TG, Steele RW, Yamauchi T. A prospective randomized comparison of cefotaxime vs ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children. *Pediatrics* 1985; 107:129-33.
26. Just M, Langmack H, Steffens A, et al. Synergy studies of piperacillin, HR756 and cefsulodin in combination with aminoglycosides against nosocomial non-fermenting organisms. Presented at the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, Mass. Oct. 1-5, 1979.
27. Kafetzis DA, Kanarios J, Sinaniotis CA, et al. Clinical and pharmacokinetic study of cefotaxime (HR756) in infants and children. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1980; I:134-7.
28. Kemmerich B, Lode H, Gruhlke G, et al. Clinical pharmacology of cefotaxime in bronchopulmonary infections. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1980; I:130-2.
29. Leroy A, Esmieu A, Fillastre JP, et al. The cephalosporin HR756: pharmacokinetics in healthy adult volunteers and in patients with chronic renal failure. *Drugs Exptl Clin Res* 1979; 5 (2-3):3743.
30. Lode H, Gruhlke G, Hallermann W, et al. Significance of pleural and sputum concentrations for antibiotic therapy of bronchopulmonary infections. *Infections* 1980; 8 (suppl 1):849-53.
31. Louie TJ, Binns BAO, Baskett TF, Ross J and Koss J. Cefotaxime, cefazolin, or ampicillin prophylaxis of febrile morbidity in emergency caesarian sections. *Clinical Therapeutics* 1982; 5 (suppl A):83-96.
32. Luthy R, Munch R, Blaser J, et al. Human pharmacology of cefotaxime (HR756). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 16:127-33.



33. Marget W, Belohradsky B, Roos R. Effect of revised drug schedules with the cephalosporin HR756 on the treatment of severe infections. Presented at the 18th Interscience Conference on Antimicrobial Agents with Chemotherapy. Atlanta, Ga. Oct. 1-4, 1978.
34. McKendrick MW, Geddes AM, Wise R. Clinical experience with cefotaxime (HR756). In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:123-5.*
35. Mintz L, and Drew WL: Comparative synergistic activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam and carbenicillin, combined with tobramycin, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1981; 19:332-4.
36. Mondorf AW. Nephrotoxicity of cefotaxime. *Lancet* 1979; 2(8146):799.
37. Neu HC, Aswapokee P, Fu KP, Ho I, Matthijssen C. Cefotaxime kinetics after intravenous and intramuscular injection of single and multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:677-85.
38. Neu HC, Aswapokee N, Aswapokee P, et al. HR756, a new cephalosporin active against Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 15:273-81.
39. Neu HC, Aswapokee N, Fu KP, Aswapokee P. Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1979; 16:141-9.
40. Newsom SWB, Mathews J, Connellan SJ, et al. Clinical studies with cefotaxime. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:125-6.*
41. Ninane G: Cefotaxime (HR756) and nephrotoxicity. *Lancet* 1979; 1 (8111):332.
42. Papathanassiou B, Kosmidis J, Stathakis C, et al. Penetration of two new cephalosporins, cefuroxime and cefotaxime in bone. In: *Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I: 666-7.*
43. Pils P, Schmidt P, Zazgornik J, et al. Azlocillin and HR756 in urosepsis and urinary tract infection with multiresistant *Pseudomonas* and *Proteus morgani*. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104:6-7.

44. Regamey C, Lavanchy A. In vitro pharmacokinetic and clinical evaluation of cefotaxime. In: Curr. Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and 9th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:126-8.
45. Reynolds V, Oates JK, Newsom SWB. Pre-pubertal gonococcal vulvovaginitis: a penicillin-resistant infection treated with cefotaxime. Lancet 1979; 2(8135):206-7.
46. Rimmer DMD. Cefotaxime in the treatment of septicemia. In: Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:132-3.
47. Rosin H, Uphaus W. Evaluation of so-called bone levels for instance for cefotaxime (HR756) concentrations in bone under critical conditions. Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:148-50.
48. Shah PM, Helm EB, Stille W. Clinical experience with cefotaxime, a new cephalosporin derivative. Med Welt 1979; 20 (8):298-301.
49. Slack RCB, Bittiner JB, Finch R. Treatment of gonorrhoea caused by b-lactamase producing strain of Neisseria gonorrhoea with cefotaxime. Lancet 1980; 1(8165): 431-2.
50. Spitzky KH, Graninger W, Pichler H, et al. Cephalosporin HR756 in clinical multiresistant isolates and its use in chronic infections. Presented at the 18th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, Ga. Oct. 1-4, 1978.
51. Spyridis P, Sinaniotis CA, Kafetis DA, et al. Urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase activity in children receiving aminoglycosides, cephalosporins and methicillin. Presented at the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, Mass. Oct. 1-5, 1979.
52. Usuda Y, Sekine O, Aoki N, et al. Serum and urine levels of cefotaxime (HR756) and desacetylcefotaxime in patients with various degrees of renal function. In: Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:137-40.
53. Weise M, Jacques G, Keller M, et al: Urinary excretion of b<sub>2</sub>microglobulin and other proteins after application of cephalosporins, aminoglycosides and their combination. In: Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:618-20.

54. Wittmann DH, Schassan HH, Freitag V. Pharmacokinetic studies and results of a clinical trial with cefotaxime (HR756) In: Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:114-6
55. Wittmann DH, Schassan HH, Welter J, et al. Availability of cefotaxime. Pharmacokinetic studies on the distribution in central and various peripheral compartments. Much Med Wochenschrift 1980; 122:637.
56. Wright N, Wise R. Cefotaxime elimination in patients with renal and liver dysfunction. In: Curr Chemo and Infect Dis. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1980; I:133-4.