

Cefuroxime for Injection, USP

750 mg/10 mL • 1.5 g/20 mL • 7.5 g/100 mL Pharmacy Bulk Vial

THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Antibiotic

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

In vitro studies demonstrate that the bactericidal action of cefuroxime results from inhibition of bacterial cell wall synthesis by inhibiting the transpeptidase and carboxypeptidase enzymes.

INDICATIONS AND CLINICAL USES

Treatment

Cefuroxime for Injection, USP may be indicated for the treatment of patients with infections caused by susceptible strains of the designated organisms in the following diseases:

Lower Respiratory Tract Infections: Pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* including ampicillin-resistant strains, *Klebsiella* species, *Staphylococcus aureus* including ampicillin-resistant (but not methicillin-resistant) strains, *Streptococcus pyogenes*, and *Escherichia coli*.

Urinary Tract Infections: Caused by *Escherichia coli*, and *Klebsiella* species.

Soft Tissue Infections: Caused by *Staphylococcus aureus*, including ampicillin-resistant (but not methicillin-resistant) strains, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella* species.

Meningitis: Caused by *Staphylococcus aureus* including ampicillin-resistant (but not methicillin-resistant) strains, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*.

Gonorrhea: Caused by *Neisseria gonorrhoeae* including ampicillin-resistant strains.

Bone and Joint Infections: Caused by *Staphylococcus aureus* (penicillinase and non-penicillinase producing strains).

Specimens for bacteriologic culture should be obtained prior to therapy in order to identify the causative organisms and to determine their susceptibility to cefuroxime. Therapy may be instituted before results of susceptibility testing are known. However, modification of the treatment may be required once these results become available.

Prevention

Before therapy with Cefuroxime for Injection, USP may prevent the growth of susceptible disease-causing bacteria and thereby may decrease the incidence of certain postoperative infections:

- in patients undergoing surgical procedures (e.g., vaginal hysterectomy) that are classified as clean contaminated or potentially contaminated;
- in patients undergoing open heart surgery in whom infections at the operative site would present a serious risk.

If signs of infection occur postoperatively, culture specimens should be obtained for identification of the causative organism and appropriate antimicrobial therapy should be instituted.

CONTRAINDICATIONS

Cefuroxime for Injection, USP is contraindicated for patients who have shown Type I hypersensitivity to cefuroxime or to the cephalosporin group of antibiotics.

WARNINGS

Before therapy with Cefuroxime for Injection, USP is instituted, careful enquiry should be made to determine whether the patient has had previous hypersensitivity reactions to cefuroxime, cephalosporins, penicillins, or other drugs. Cefuroxime for Injection, USP should be administered with caution to any patient who has shown some form of allergy, particularly to drugs. There is some clinical and laboratory evidence of partial cross-allergenicity of the cephalosporins and penicillins. If an allergic reaction to Cefuroxime for Injection, USP occurs, treatment should be discontinued and standard agents (e.g., epinephrine, antihistamines, corticosteroids) administered as required.

Pseudomembranous colitis has been reported to be associated with cefuroxime therapy (and other broad-spectrum antibiotics). Therefore, it is important to consider its diagnosis in patients administered Cefuroxime for Injection, USP who develop diarrhea. Treatment with broad-spectrum antibiotics, including cefuroxime, changes the normal flora of the colon and may permit overgrowth of *Clostridia*. Studies indicate that a toxin produced by *Clostridium difficile* is one primary cause of antibiotic-associated colitis. Mild cases of colitis may respond to drug discontinuance alone. Moderate to severe cases should be managed with fluid, electrolyte, and protein supplementation as needed. When the colitis is not relieved by discontinuance of Cefuroxime for Injection, USP administration or when it is severe, consideration should be given to the administration of vancomycin or other suitable therapy. Other possible causes of colitis should also be considered.

PRECAUTIONS

Cefuroxime for Injection, USP should be administered with caution to individuals with a history of gastrointestinal disease, particularly colitis.

Patients with markedly impaired renal function (i.e., creatinine clearance of 20 mL/min/1.73m² or less) should be placed on the special dosage schedule for cefuroxime recommended under **DOSE AND ADMINISTRATION**. Normal dosages in these individuals are likely to produce excessive serum concentrations of cefuroxime.

The concomitant administration of aminoglycosides and some cephalosporins has caused nephrotoxicity. Although transient elevations of BUN and serum creatinine have been seen in clinical studies, there is no evidence that cefuroxime when administered alone, is significantly nephrotoxic.

Studies suggest that the concurrent use of potent diuretics, such as furosemide and ethacrynic acid, may increase the risk of renal toxicity with cephalosporins.

Prolonged treatment with cefuroxime may result in the overgrowth of nonsusceptible organisms, including species originally sensitive to the drug. Repeated evaluation of the patient's condition is required. If superinfection occurs during therapy, appropriate measures should be taken. Should an organism become resistant during antibiotic therapy, another antibiotic should be substituted.

As with other therapeutic regimens used in the treatment of meningitis, hearing loss has been reported in a few paediatric patients treated with cefuroxime. Persistence of positive CSF cultures of *Haemophilus influenzae* at 18-36 hours has been noted with cefuroxime.

Pregnancy: The safety of Cefuroxime for Injection, USP in pregnancy has not been established. The use of cefuroxime in pregnant women requires that the potential benefit from the drug be weighed against the possible risk to the mother and fetus. Animal studies have shown cefuroxime to affect bone calcification in the fetus and to show maternal toxicity in the rabbit.

Nursing Mothers: Cefuroxime is excreted in human milk in low concentrations (0.5 mg/L). The clinical significance of this is unknown; therefore, caution should be exercised when Cefuroxime for Injection, USP is administered to a nursing mother.

Elderly Patients: The elimination of cefuroxime may be decreased due to impairment of renal function.

Drug-Laboratory Test Interactions: Cefuroxime may interfere with Benedict's and Fehling's tests for glycosuria. It may cause false-negative reactions in the ferricyanide test, and therefore it is recommended that either the glucose oxidase or hexokinase methods be used to determine blood/plasma glucose levels in patients receiving cefuroxime. Cefuroxime does not interfere with the assay of serum and urine creatinine by the alkaline picrate method.

ADVERSE REACTIONS

The following reactions have been observed during treatment with Cefuroxime for Injection, USP.

Hypersensitivity: Rash, and eosinophilia. Anaphylaxis, urticaria, pruritus and drug fever have also been observed with cephalosporin treatment. Like other cephalosporins, there have been rare reports of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (exanthematic necrolysis).

Local reactions: Thrombophlebitis, stiffness at the site of injection, and inflammatory reactions at the site of injection; some degree of pain, after intramuscular injections when using water as diluent, has been observed.

Blood: Increased erythrocyte sedimentation rate and decreased hemoglobin; eosinophilia, leukopenia and neutropenia; some patients developed a positive direct Coombs test.

Renal: Increases in BUN and serum creatinine.

Hepatic: Transient increases in serum bilirubin, transaminases and alkaline phosphatase.

Others: Drowsiness, loose stools, faint feeling, sweating, palpitations and *Candida* intertrigo.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

Overdosage of cephalosporins can cause cerebral irritation leading to convulsions. Other than general supportive treatment, no specific antidote is known. Excessive serum levels of cefuroxime can be reduced by dialysis. For treatment of hypersensitivity reactions, see **WARNINGS**.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

DOSE AND ADMINISTRATION

Dosage: Cefuroxime for Injection, USP (sterile cefuroxime sodium) may be administered intravenously after constitution.

Treatment: Dosage and route of administration should be determined by severity of infection, susceptibility of the causative organism(s), and condition of the patient. The intravenous route is preferable for patients with severe or life-threatening infections.

The usual duration of treatment is 5 to 14 days. For β -hemolytic streptococcal infections, therapy should be continued for at least 10 days.

Adults

For most infections, the usual recommended dosage is 750 mg every 8 hours (2.25 g/day), administered intravenously. For severe or life-threatening infections, and for Gram-negative infections of the lower respiratory tract, a dosage of 1.5 g i.v. every 8 hours (4.5 g/day) is recommended.

For treatment of bacterial meningitis a dosage of 3 g i.v. every 8 hours (9 g/day) should be used.

For bone and joint infections, a dosage of 1.5 g i.v. every 8 hours (4.5 g/day) is recommended. Surgical intervention should be performed when indicated as an adjunct to cefuroxime therapy. A course of oral antibiotics should be administered when appropriate following the completion of parenteral administration of Cefuroxime for Injection, USP.

Infants and Children (1 month to 12 years)

The usual dosage range is 30 to 100 mg/kg/day in 3 or 4 equally divided doses. A dose of 60 mg/kg/day is appropriate for most infections.

In cases of bacterial meningitis*, a dosage of 200 to 240 mg/kg/day i.v. in 3 or 4 equally divided doses should be used.

For bone and joint infections, a dosage between 70 to 150 mg/kg/day administered intravenously every 8 hours is recommended. In clinical trials a course of oral antibiotics was administered to children following the completion of parenteral administration of Cefuroxime for Injection, USP.

Doses in excess of the maximum adult dose should not be used in infants and children.

Neonates (up to 1 month)

In the first few weeks of life, the serum half-life of cefuroxime can be 3 to 5 times that in adults. Infections in neonates should be treated with dosages in the range of 30 to 100 mg/kg/day in 2 or 3 equally divided doses.

For bacterial meningitis

* a dosage of 100 mg/kg/day i.v. in 2 or 3 equally divided doses should be used.

Prevention:

Clean contaminated or potentially contaminated surgical procedures.

The recommended dose is 1.5 g of Cefuroxime for Injection, USP administered intravenously just prior to surgery.

This may be supplemented with 750 mg at 8 and 16 hours when surgery is prolonged.

In general, prophylactic administration is normally not required after the end of surgical procedures, however, intraoperative administrations should be considered if the surgical procedure is lengthy.

In many surgical procedures, continuing prophylactic administration of any antibiotic does not appear to be related with a decreased incidence of subsequent infection, but will increase the possibility of adverse reactions and the development of bacterial resistance.

* Delayed sterilization of cerebral spinal fluid has been reported in a few children treated with cefuroxime for bacterial meningitis. Hearing impairment has occasionally occurred as a complication of meningitis in children treated with cefuroxime.

Open Heart Surgery: The recommended dosage is 1.5 g of Cefuroxime for Injection, USP administered intravenously at the induction of anaesthesia and every 12 hours thereafter for 48 hours.

Dosage in Patients with Impaired Renal Function: For patients with markedly impaired renal function a reduced dosage of Cefuroxime for Injection, USP must be used. For adult patients with moderate infections, dosage adjustment may be made according to the guidelines listed in **Table 1**.

Table 1 – Dosage Adjustment for Adults with Renal Insufficiency

Creatinine Clearance		Unit Dose	Dosing Frequency
mL/min/1.73m ²	mL/s/1.73m ²		
> 2010-20	> 0.33	750 mg – 1.5 g	q8h
< 10	0.17 – 0.33	750 mg	q12h
	< 0.17	750 mg	q24h

For adults with severe infections who require doses higher than those recommended in **Table 1**, serum levels of cefuroxime should be monitored and dosage adjusted accordingly.

Studies in children with renal impairment are not sufficient to recommend specific dosages. If it is necessary to administer Cefuroxime for Injection, USP to a child with such impairment, consideration should be given to modifying the frequency of drug administration consistent with the recommendations for adults with renal impairment as indicated in **Table 1**.

When only serum creatinine levels are known, the following formulae may be used to estimate creatinine clearance. The serum creatinine must represent a steady state of renal function.

$$\text{Males: Creatinine clearance (mL/min)} = \frac{\text{weight (kg)} \times (140 - \text{age})}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

$$\text{Creatinine clearance (mL/s)} = \frac{\text{weight (kg)} \times (140 - \text{age})}{49 \times \text{serum creatinine } (\mu\text{mol/L})}$$

Females: 0.85 x male value

For patients on hemodialysis, a further 750 mg dose of Cefuroxime for Injection, USP should be administered at the end of each dialysis treatment.

Administration

Intravenous: Cefuroxime for Injection, USP may be administered intravenously either by a bolus injection or by a short intravenous infusion over a period of approximately 30 minutes.

For continuous intravenous infusions, a solution of Cefuroxime for Injection, USP (1.5 g dissolved in 16 mL of Water for Injection) may be added to a suitable bottle containing an appropriate intravenous infusion fluid in the amount calculated to give the desired antibiotic dose.

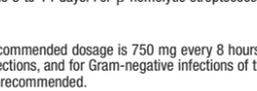
PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Proper Name: Sterile cefuroxime sodium

Chemical Name: 5-Thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2 carboxylic acid, 3-[[[(aminocarbonyl) oxy]methyl]-7-[2-furanyl(methoxy-imino) acetyl]amino-8-oxo-, monosodium salt [6R-[6 α , 7 β] (2)]

Structural Formula:



Molecular Formula: C₁₆H₁₂N₄NaO₆S

Molecular Weight: 446.4

Description: Cefuroxime sodium is a white to faintly yellow crystalline powder, soluble in water (15% w/v at 25°C), sparingly soluble in ethanol and insoluble in chloroform, toluene, ether, ethyl acetate and acetone.

Composition: Cefuroxime for injection, USP vials contain cefuroxime sodium (expressed in terms of free acid). Freshly prepared solutions of cefuroxime are yellowish in colour, with some variations in intensity. The pH of freshly constituted solutions range from 6.0 to 8.5.

CONSTITUTION

For Intravenous Use: Constitute with Sterile Water for Injection.

Constitution Table

Vial Size	Diluent to be added to vial	Volume to be withdrawn	Approximate Cefuroxime concentration
750 mg/10 mL vial	8.0 mL	Total	90 mg/mL
1.5 g/20 mL vial	16.0 mL	Total	90 mg/mL
Shake well until dissolved.			

The constituted solution may be further diluted with Sodium Chloride Injection 0.9% w/v, or 5% w/v Dextrose Injection. For short intravenous infusion, 1.5 g of Cefuroxime for Injection, USP is dissolved in 49 mL of Sterile Water for Injection, resulting in an approximate volume of 50 mL i.e., 30 mg/mL.

7.5 g Pharmacy Bulk Vial: THE AVAILABILITY OF THE PHARMACY BULK VIAL IS RESTRICTED TO HOSPITALS WITH A RECOGNIZED INTRAVENOUS ADMIXTURE PROGRAM.

Cefuroxime for Injection, USP does not contain any preservatives. The Pharmacy Bulk Vial is intended for multiple dispensing for intravenous use only, employing a single puncture. Constitute with 77 mL Sterile Water for Injection.

Constitution Table

Vial Size	Diluent to be added to vial	Volume to be withdrawn	Approximate Cefuroxime concentration
7.5 g/100 mL	77 mL	Amount needed*	95 mg/mL
*8 mL of solution contains 750 mg of cefuroxime; 16 mL of solution contains 1.5 g of cefuroxime. Shake well until dissolved.			

Following constitution with Sterile Water for Injection, the solution should be dispensed for further dilution within four hours. Any unused portion of the constituted solution should be discarded.

As with all parenteral drug products, intravenous admixtures should be inspected visually for clarity, particulate matter, precipitate, discoloration and leakage prior to administration, whenever solution and container permit. Solutions showing haziness, particulate matter, precipitate, discoloration or leakage should not be used.

STABILITY AND STORAGE RECOMMENDATIONS

Storage

Cefuroxime for Injection, USP in the dry state should be stored between 15 and 30°C and protected from light.

Constituted solution for intravenous injection should be used within 4 hours if kept between 15 and 25°C or 48 hours if stored under refrigeration.

The further diluted solutions (1-30 mg/mL) for intravenous infusion should be used immediately after dilution or stored for up to 36 hours under refrigeration in the dark. Some increase in colour intensity may occur on storage.

NOTE: The pH of 2.74% w/v Sodium Bicarbonate Injection considerably affects the colour of the solution, therefore, this solution is not recommended for the dilution of Cefuroxime for Injection, USP. However, if needed, for patients receiving Sodium Bicarbonate Injection by infusion, the cefuroxime dose may be introduced into the tube of the set.

Incompatibility: Cefuroxime for Injection, USP should not be mixed in the syringe with aminoglycoside antibiotics (e.g., gentamicin sulfate, tobramycin sulfate, amikacin sulfate) due to potential interaction.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

Cefuroxime for Injection, USP (sterile cefuroxime sodium) is available as follows:

10 mL vials containing cefuroxime sodium powder equivalent to 750 mg of cefuroxime in packages of 25 vials.

20 mL vials containing cefuroxime sodium powder equivalent to 1.5 g of cefuroxime in packages of 25 vials.

100 mL Pharmacy Bulk Vials containing cefuroxime sodium powder equivalent to 7.5 g of cefuroxime, in packages of 10 vials.

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4

IIBL000.01

Céfuroxime pour injection USP

Fioles de 750 mg/10 mL • Fioles de 1,5 g/20 mL • Fioles grand format pour pharmacies de 7,5 g/100 mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE — Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Des études *in vitro* ont démontré que l'action bactéricide du céfuroxime résulte de l'inhibition des enzymes transpeptidase et carboxypeptidase, diminuant ainsi la synthèse de la paroi cellulaire.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement

Céfuroxime pour injection USP peut être indiqué pour le traitement des infections causées par des souches sensibles des micro-organismes désignés dans les maladies suivantes:

Infections des voies respiratoires inférieures: Pneumonie causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y compris les souches résistantes à l'ampicilline, les espèces *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline (mais non celles résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Escherichia coli*.

Infections des voies urinaires: Causées par *Escherichia coli* et les espèces *Klebsiella*.

Infections des tissus mous: Causées par *Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline (mais non celles résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* et les espèces *Klebsiella*.

Méningite: Causées par *Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline (mais non celles résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*.

Gonorrhée: Causées par *Neisseria gonorrhoeae*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline.

Infections osseuses et articulaires: Causées par *Staphylococcus aureus* (souches productrices et non productrices de pénicillinase). On doit prélever des spécimens à des fins de culture bactériologique avant le traitement en vue d'identifier les agents pathogènes et de déterminer leur sensibilité au céfuroxime. Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des antibiogrammes et modifié au besoin une fois les résultats connus.

Prévention

L'administration prophylactique préopératoire de Céfuroxime pour injection USP peut empêcher la prolifération de bactéries pathogènes sensibles, et ainsi réduire l'incidence de certaines infections postopératoires:

- chez les patients subissant des interventions chirurgicales (comme une hystérectomie) propres contaminées ou potentiellement contaminées;
 - chez les patients subissant des interventions à cœur ouvert pour qui une infection au site opératoire présenterait un risque.
- Si des signes d'infection postopératoire se manifestent, il faut effectuer des prélèvements afin d'identifier le micro-organisme responsable et instaurer un traitement antimicrobien adapté.

CONTRE-INDICATIONS

Céfuroxime pour injection USP est contre-indiqué chez les patients ayant manifesté une hypersensibilité du Type I au céfuroxime ou aux céphalosporines.

MISES EN GARDE

Avant d'entreprendre un traitement avec Céfuroxime pour injection USP s'informer de toute réaction d'hypersensibilité au céfuroxime, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. Céfuroxime pour injection USP doit être administré avec prudence aux patients qui ont manifesté une allergie quelconque, notamment aux médicaments. Des études cliniques et de laboratoire ont mis en évidence une allergie croisée partielle entre les céphalosporines et les pénicillines. En cas de réactions allergiques à Céfuroxime pour injection USP, il faut cesser le traitement et, au besoin, administrer les agents habituellement indiqués dans ce cas (p. ex., épinéphrine, antihistaminiques, corticostéroïdes).

On a signalé des cas de colite pseudomembraneuse à la suite d'un traitement avec le céfuroxime (et d'autres antibiotiques à large spectre). Par conséquent, il est important de prendre en considération ce diagnostic chez les patients traités par Céfuroxime pour injection USP, qui développent la diarrhée. Le traitement avec des antibiotiques à large spectre, y compris le céfuroxime, modifie la flore normale du côlon et peut résulter en une prolifération de *Clostridia*. Des études démontrent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause primaire de la colite associée aux antibiotiques. L'arrêt du traitement peut suffire à maîtriser les cas bénins de colite. Dans les cas modérés à graves, le traitement doit comprendre l'administration de suppléments liquides, d'électrolytes et de protéines, tel qu'indiqué. S'il n'y a aucun signe d'amélioration après l'arrêt du traitement par Céfuroxime pour injection USP, ou en présence de colite grave, on doit envisager l'administration de vancomycine ou l'instauration d'un autre traitement approprié. On doit aussi prendre en considération d'autres causes possibles de la colite.

PRÉCAUTIONS

Céfuroxime pour injection USP doit être administré avec prudence aux sujets ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux, notamment la colite.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (c.-à-d. dont la clairance de la créatinine est de 20 mL/min/1,73 m² ou moins), le schéma posologique recommandé est indiqué sous la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**. Chez ces sujets, il est probable que les doses normales entraînent des concentrations sériques excessives de céfuroxime.

Une néphrotoxicité s'est manifestée lorsque des aminosides et certaines céphalosporines ont été administrés en même temps. Même si des augmentations transitoires des concentrations d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique ont été observées dans des études cliniques, rien n'indique que le céfuroxime administré seul soit significativement néphrotoxique. D'après certaines études, le risque de néphrotoxicité peut augmenter lorsque des céphalosporines et des diurétiques puissants, comme le furosemide ou l'acide étacrynique, sont administrés concurremment.

Le traitement prolongé avec le céfuroxime peut entraîner une prolifération des souches non sensibles, y compris des espèces qui lui étaient initialement sensibles. Il est donc essentiel d'évaluer à plusieurs reprises l'état du patient. Si une surinfection survient au cours du traitement, il faut recourir à un autre antibiotique. Si un micro-organisme devient résistant à l'antibiotique utilisé, il faut employer un autre antibiotique.

À l'instar des autres traitements de la méningite infantile, un traitement par le céfuroxime a occasionné chez quelques enfants une perte auditive. La persistance de *Haemophilus influenzae* dans des cultures du LCR 18 à 36 heures après traitement par le céfuroxime a été signalée.

Grossesse: L'innocuité de Céfuroxime pour injection USP pendant la grossesse n'a pas encore été établie. L'emploi du céfuroxime chez la femme enceinte nécessite qu'on évalue si les avantages probables du médicament justifient les risques auxquels sont peut-être exposés le fœtus et la mère. Les études menées chez le lapin ont montré que le céfuroxime modifie la minéralisation de la substance préosseuse chez le fœtus et qu'il est toxique pour la mère.

Allaitement: Le céfuroxime est excrété dans le lait maternel en faibles concentrations (0,5 mg/L). Comme on ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène, on doit administrer Céfuroxime pour injection USP avec prudence aux femmes qui allaitent.

Gérialité: Il est possible que l'élimination du céfuroxime diminue en raison d'une altération de la fonction rénale.

Modifications des épreuves de laboratoire: Le céfuroxime peut interférer avec les solutions de Benedict et de Fehling lors du dosage de la glycosurie. Si on utilise la réaction d'oxydation du ferriocyanure, le test peut être faussement positif. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des méthodes enzymatiques à la glucose-oxydase ou à l'hexokinase lors du dosage du glucose sanguin/plasmatique chez des patients recevant du céfuroxime. Le céfuroxime n'interfère pas avec le dosage de la créatinine sérique ou urinaire par la méthode au picrate alcalin.

EFFETS INDÉSIRABLES

On a observé les réactions suivantes durant le traitement par Céfuroxime pour injection USP:

Hypersensibilité: Éruption cutanée et éosinophilie. Anaphylaxie, urticaire, prurit et fièvre médicamenteuse ont également été observés pendant le traitement avec des céphalosporines. Comme pour d'autres céphalosporines, il y a eu quelques cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (nécro-épidermolyse bulleuse aiguë).

Réactions locales: Thrombophlébite, induration et réactions inflammatoires au site d'injection; de la douleur a été ressentie après injections intramusculaires du médicament dilué dans de l'eau.

Sang: Augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies et diminution de la concentration d'hémoglobine; éosinophilie, leucopénie et neutropénie; chez certains patients, le test de Coombs direct s'est révélé positif.

Rein: Augmentation des concentrations d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique.

Foie: Augmentation transitoire des concentrations sériques de bilirubine, des transaminases et de la phosphatase alcaline.

Divers: Somnolence, selles diarrhéiques, sensation lipothymique, transpiration, palpitations et intertrigo imputable à *Candida*.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un surdosage en céphalosporines peut causer une irritation du cerveau, qui peut à son tour occasionner des convulsions. Comme on ne connaît aucun antidote spécifique contre le médicament, il convient d'administrer un traitement de soutien général. La dialyse permet de diminuer les taux excessifs de céfuroxime dans le sérum. Le traitement des réactions d'hypersensibilité est abordé sous la rubrique **MISES EN GARDE**.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie: Une fois reconstitué, Céfuroxime pour injection USP (céfuroxime sodique stérile) peut être administré par voie intraveineuse.

Traitement: Il faut déterminer la posologie ainsi que la voie d'administration en fonction de la gravité de l'infection, de la sensibilité du ou des micro-organisme(s) en cause ainsi qu'en fonction de l'état du patient. Dans les cas d'infections graves ou mettant la vie du patient en danger, il faut privilégier l'administration par la voie intraveineuse.

Le traitement dure habituellement de 5 à 14 jours. Dans les infections à streptocoques β-hémolytiques, il doit durer pendant au moins 10 jours.

Adultes

Dans la plupart des infections, la posologie habituellement recommandée est de 750 mg toutes les 8 heures (2,25 g/jour), administrés par voie intraveineuse. Lorsqu'il s'agit d'infections graves ou mettant la vie du patient en danger et d'infections des voies respiratoires inférieures à micro-organismes Gram-négatifs, la posologie recommandée est de 1,5 g toutes les 8 heures (4,5 g/jour), administrés par voie i.v.

Pour le traitement de la méningite bactérienne, il faut administrer, par voie i.v., 3 g toutes les 8 heures (9 g/jour).

Pour les infections osseuses et articulaires, on recommande d'administrer, par voie i.v., des doses de 1,5 g toutes les 8 heures (4,5 g/jour). Lorsqu'elle est indiquée, il convient de pratiquer l'intervention chirurgicale pertinente comme appoint au traitement par le céfuroxime. Une fois terminé le traitement par voie parentérale avec Céfuroxime pour injection USP, on a procédé, quand cela était nécessaire, à un traitement antibiotique par voie orale.

Nourrissons et enfants (1 mois à 12 ans)

La posologie habituelle est de 30 à 100 mg/kg/jour, répartis en 3 ou 4 doses fractionnées également. Une posologie de 60 mg/kg/jour convient au traitement de la plupart des infections.

Dans les cas de méningite bactérienne*, la posologie devrait se situer entre 200 et 240 mg/kg/jour, administrés par voie i.v. et répartis en 3 ou 4 doses fractionnées également.

Pour les infections osseuses et articulaires, la posologie recommandée se situe entre 70 et 150 mg/kg/jour, toutes les 8 heures, administrés par voie intraveineuse. Dans les essais cliniques, après le traitement par voie parentérale avec Céfuroxime pour injection USP, les enfants ont reçu un traitement antibiotique par voie orale.

Chez le nourrisson et l'enfant, les doses ne devraient pas dépasser la dose maximale employée chez l'adulte.

Nouveau-nés (âgés de moins de 1 mois)

Chez le nouveau-né, la demi-vie sérique du céfuroxime peut être de 3 à 5 fois plus longue que chez l'adulte. Dans les cas d'infection chez le nouveau-né, les posologies devraient se situer entre 30 et 100 mg/kg/jour, répartis en 2 ou 3 doses fractionnées également.

Dans les cas de méningite bactérienne:

*il faut administrer, par voie i.v., 100 mg/kg/jour, répartis en 2 ou 3 doses fractionnées également.

Prévention:

Interventions chirurgicales propres contaminées ou potentiellement contaminées.

La dose recommandée est de 1,5 g de Céfuroxime pour injection USP administrés par voie intraveineuse juste avant la chirurgie. On peut ajouter une dose de 750 mg au bout de 8 et 16 heures lorsque la chirurgie est prolongée.

En général, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à l'administration prophylactique du médicament après l'intervention chirurgicale; cependant, l'administration peropératoire du médicament doit être envisagée si l'intervention chirurgicale est longue.

Dans de nombreuses interventions chirurgicales, l'administration prophylactique d'un antibiotique quelconque ne semble pas être associée à une réduction de l'incidence d'une infection ultérieure, mais elle augmente la possibilité de réactions indésirables et l'apparition de résistance bactérienne.

*On a signalé des cas de stérilisation différée du liquide céphalo-rachidien chez quelques enfants traités par le céfuroxime pour la méningite bactérienne. Des pertes auditives ont été parfois occasionnées comme complication due à la méningite chez les enfants ayant suivi un traitement par le céfuroxime.

Chirurgie à cœur ouvert: La posologie recommandée est de 1,5 g de Céfuroxime pour injection USP administrés par voie intraveineuse à l'induction de l'anesthésie et toutes les 12 heures par la suite pendant 48 heures.

Posologie chez les insuffisants rénaux: On doit réduire la posologie de Céfuroxime pour injection USP chez les patients présentant une altération marquée de la fonction rénale. Chez les adultes souffrant d'infections moyennement graves, il convient d'adapter la posologie en fonction des lignes directrices énumérées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 – Adaptation de la posologie à l'insuffisance rénale chez l'adulte

Clairance de la créatinine		Dose unitaire	Fréquence d'administration
mL/min/1,73m ²	mL/s/1,73m ²		
> 2010-20	> 0,33	750 mg – 1,5 g	q8h
< 10	0,17 – 0,33	750 mg	q12h
	< 0,17	750 mg	q24h

Chez les adultes présentant des infections graves qui doivent recevoir des doses supérieures à celles qui sont recommandées dans le **Tableau 1**, il faut surveiller les concentrations sériques de céfuroxime et adapter la posologie en conséquence.

Les résultats des études menées chez des enfants atteints d'insuffisance rénale sont trop sommaires pour qu'on puisse recommander des posologies spécifiquement adaptées à ces sujets. S'il est nécessaire d'administrer Céfuroxime pour injection USP chez un tel enfant, on devrait envisager de modifier la fréquence d'administration du médicament conformément aux recommandations relatives aux adultes atteints d'insuffisance rénale, tel qu'indiqué au **Tableau 1**.

Lorsque seules les concentrations sériques de créatinine sont connues, on peut calculer la clairance de la créatinine au moyen des formules suivantes. La concentration sérique de créatinine doit refléter une fonction rénale à l'équilibre.

Hommes: Clairance de la créatinine (mL/min) = $\frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$

Clairance de la créatinine (mL/s) = $\frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{49 \times \text{créatinine sérique (}\mu\text{mol/L)}}$

Femmes: 0,85 x valeur calculée chez l'homme

Quand un patient est sous hémodialyse, il faut lui administrer une dose supplémentaire de 750 mg de Céfuroxime pour injection USP à la fin de chaque séance d'hémodialyse.

Administration

Intraveineuse: Céfuroxime pour injection USP peut être injecté soit en bolus, soit en perfusion brève d'environ 30 minutes.

Pour des perfusions intraveineuses continues, on peut ajouter une solution de Céfuroxime pour injection USP (1,5 g dissous dans 16 mL d'eau stérile pour injection) dans un flacon convenable contenant suffisamment de liquide à perfusion intraveineuse pour obtenir la dose d'antibiotique désirée.

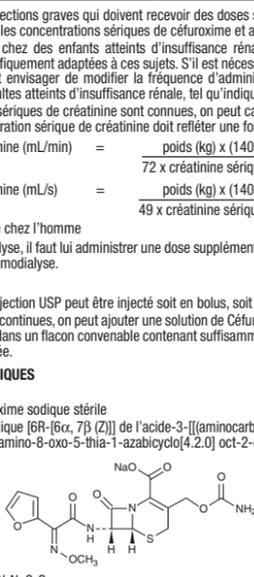
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune: Céfuroxime sodique stérile

Nom chimique: Sel sodique [6R-[6c, 7β (Z)] de l'acide-3-[[[aminocarbonyl] oxy]méthyl]-7-[2-furanyl(méthoxyimino) acetyl]amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-ène-2 carboxylique

Formule développée:



Formule moléculaire: C₁₈H₁₅N₃NaO₆S

Masse moléculaire: 446,4

Description: Le céfuroxime sodique est une poudre cristalline blanche à légèrement jaune, soluble dans l'eau (15 % p/v à 25 °C), modérément soluble dans l'éthanol et insoluble dans le chloroforme, le toluène, l'éther, l'acétate d'éthyle et l'acétone.

Composition: Les fioles de Céfuroxime pour injection USP contiennent du céfuroxime sodique (exprimé en termes d'acide libre). Les solutions fraîchement préparées de céfuroxime présentent une couleur jaunâtre avec quelques variations d'intensité. Le pH des solutions fraîchement reconstituées se situe entre 6,0 et 8,5.

RECONSTITUTION

Administration intraveineuse: Reconstituer la solution dans de l'eau stérile pour injection.

Tableau de reconstitution			
Format de la fiole	Diluant à ajouter à la fiole	Volume à retirer	Concentration approximative de céfuroxime
Fiole de 750 mg/10 mL	8,0 mL	Total	90 mg/mL
Fiole de 1,5 g/20 mL	16,0 mL	Total	90 mg/mL
Agiter jusqu'à dissolution complète.			

On peut diluer davantage la solution ainsi reconstituée dans une solution injectable, soit de chlorure de sodium à 0,9 % p/v, soit de dextrose injectable à 5 % p/v. Pour les perfusions intraveineuses brèves, on dissout 1,5 g de Céfuroxime pour injection USP dans 49 mL d'eau stérile pour injection, ce qui donne un volume final d'environ 50 mL. (par ex.: 30 mg/mL).

Fioles grand format de 7,5 g pour pharmacies: CE FORMAT N'EST DISPONIBLE QUE POUR LES HÔPITAUX OÙ IL EXISTE DÉJÀ UN PROGRAMME RECONNU D'ADDITION AUX SOLUTÉS.

Céfuroxime pour injection USP ne contient aucun agent de conservation. La fiole grand format pour pharmacies sert à préparer de multiples solutions à administrer par voie intraveineuse seulement, en ne faisant qu'une seule ponction de prélèvement. Reconstituer en ajoutant 77 mL d'eau stérile pour injection.

Tableau de reconstitution			
Format de la fiole	Diluant à ajouter à la fiole	Volume à retirer	Concentration approximative de céfuroxime
7,5 g/100 mL	77 mL	Quantité nécessaire*	95 mg/mL
*8 mL de solution contiennent 750 mg de céfuroxime; 16 mL de solution contiennent 1,5 g de céfuroxime.			
Agiter jusqu'à dissolution complète.			

La solution doit être utilisée pour préparer les multiples solutions dans les quatre heures qui suivent sa reconstitution dans de l'eau stérile pour injection. Après ce laps de temps, toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.

Comme pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler toute présence de particules, de précipités, d'une altération de la couleur ou de fuite. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une coloration anormale, ou en cas de fuite.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA CONSERVATION

Conservation

Céfuroxime pour injection USP à l'état sec, doit être conservé dans une solution injectable, soit de chlorure de sodium à 0,9 % p/v, soit de dextrose injectable à 5 % p/v. Les solutions reconstituées pour injection intraveineuse doivent être utilisées dans les 4 heures, si elles sont conservées à une température entre 15 et 25 °C, ou dans les 48 heures, si elles sont réfrigérées.

Les solutions diluées davantage (1 à 30 mg/mL) pour perfusion intraveineuse doivent être utilisées immédiatement après la dilution, ou dans les 36 heures, si elles sont conservées au réfrigérateur à l'abri de la lumière. Il est possible que l'intensité de la couleur augmente quelque peu au cours de la conservation.

REMARQUE: Le pH de la solution injectable de bicarbonate de sodium à 2,74 % p/v modifie considérablement la couleur de la solution. Par conséquent, il n'est pas recommandé de diluer Céfuroxime pour injection USP dans cette solution. Cependant, on peut, au besoin, injecter la dose de céfuroxime dans la tubulure du nécessaire à perfusion, si le patient reçoit du bicarbonate de sodium en perfusion.

Incompatibilité: Céfuroxime pour injection USP ne doit pas être mélangé, dans une seringue, à des aminosides (p. ex., sulfate de gentamicine, sulfate de tobramycine, sulfate de amikacine), car ils peuvent interagir.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Céfuroxime pour injection USP (céfuroxime sodique stérile) est présenté comme suit:

Fioles de 10 mL contenant de la poudre de céfuroxime sodique équivalent à 750 mg de céfuroxime. Emballages de 25 fioles.

Fioles de 20 mL contenant de la poudre de céfuroxime sodique équivalent à 1,5 g de céfuroxime. Emballages de 25 fioles.

Fioles grand format de 100 mL pour pharmacies contenant de la poudre de céfuroxime sodique équivalent à 7,5 g de céfuroxime. Emballages de 10 fioles.

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4

IIBL000.01