

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOVO-CEFACLOR

(céfACLOR)

Capsules de 250 mg et de 500 mg

USP

Antibiotique

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

Date de révision :
7 mai 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 173960

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOVO-CEFACLOR

(céfACLOR)

Capsules de 250 mg et de 500 mg

USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION

Comme celle des autres bêtalactamines, l'activité antibactérienne du céfACLOR repose sur la capacité du médicament à se lier à certaines enzymes de la paroi cellulaire des bactéries — les protéines fixatrices de pénicillines — et à en inhiber l'action.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le céfACLOR est bien absorbé par voie orale chez les sujets à jeun ou non. Ainsi l'administration de doses de 250 mg, 500 mg et 1 g à des sujets à jeun a entraîné des concentrations sériques de pointe de respectivement 7, 13 et 23 mg/L en l'espace de 0,5 à 1,0 heure. L'absorption totale demeure la même, que le médicament soit administré avant ou après les repas. Par contre, lorsque le médicament est pris après les repas, les concentrations plasmatiques maximales sont observées 0,8 à 1 heure plus tard et n'atteignent que 50 % à 75 % de la valeur observée chez les sujets traités à jeun. Le céfACLOR se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 25 %.

En l'espace de 8 heures, 60 % à 85 % du médicament est excrété tel que dans l'urine, la plus grande proportion s'y retrouvant au cours des deux premières heures. Durant cette période de 8 heures, les concentrations urinaires faisant suite à l'administration de doses de 250 mg, 500 mg et 1 g sont d'environ 600, 900 et 1900 mg/L respectivement.

Chez les sujets normaux, la demi-vie sérique du céfACLOR est de 0,6 à 0,9 heure. Elle est légèrement plus longue chez les patients dont la fonction rénale est amoindrie. Chez ceux dont la fonction rénale est totalement absente, la demi-vie plasmatique de la molécule intacte est de 2,3 à 2,8 heures. Le profil d'excrétion chez les patients souffrant d'insuffisance rénale marquée n'a pas été déterminé. L'hémodialyse raccourcit la demi-vie de 25 % à 30 %.

L'administration de probénécide en concomitance avec une dose de 500 mg de céfACLOR n'a entraîné qu'une légère augmentation de la concentration sérique maximale, celle-ci passant de 12,4 à 13,9 mg/L. Les taux urinaires ont quant à eux diminué comme prévu. La demi-vie moyenne observée chez cinq volontaires à jeun jouissant d'une fonction rénale normale s'est

élevée à 0,8 heure; l'administration de probénécide l'a allongé à la valeur significative de 1,3 heure en moyenne.

Biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsule de céfaclor à 500 mg — NOVO-CEFACLOR et CECLOR[®] — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative menée chez des volontaires normaux de sexe masculin en bonne santé et à jeun.

Paramètres pharmacocinétiques du céfaclor

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		Pourcentage de CECLOR [®]
	NOVO-CEFACLOR Capsule de 500 mg	CECLOR ^{®**} Capsule de 500 mg	
ASC _T (µg•h/mL)	16,71 16,91 (16)	16,39 16,75 (21)	102
ASC _I (µg•h/mL)	17,46 17,65 (15)	17,15 17,52 (21)	102
C _{max} (µg/mL)	14,77 15,39 (28)	14,87 15,63 (32)	99
t _{max} * (h)	0,92 (0,49)	1,01 (0,54)	—
t _{1/2} * (h)	0,62 (0,13)	0,67 (0,22)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont présentés sous forme de moyenne arithmétique (écart type).

** Capsules Ceclor[®] à 500 mg (Eli Lilly Canada Inc., Scarborough, Ontario, Canada).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NOVO-CEFACLOR (céfaclor) peut être utilisé dans le traitement des infections suivantes causées par *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., comprenant les souches productrices ou non de coagulase ainsi que les souches productrices de pénicillinase, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, comprenant les souches ampicillino-résistantes :

1. Otite moyenne
2. Infections des voies respiratoires inférieures, comprenant la pneumonie, la bronchite et les complications pulmonaires résultant de la fibrose kystique
3. Infections des voies respiratoires supérieures, comprenant la pharyngite et l'amygdalite
4. Infections de la peau et des tissus mous
5. Infections des voies urinaires

On doit effectuer des cultures et des tests de sensibilité appropriés.

CONTRE-INDICATIONS

NOVO-CEFACLOR (céfACLOR) est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles aux céphalosporines.

MISES EN GARDE

AVANT D'AMORCER UN TRAITEMENT PAR NOVO-CEFACLOR (CÉFACLOR), IL EST IMPORTANT DE VÉRIFIER SI LE PATIENT A DES ANTÉCÉDENTS D'HYPERSENSIBILITÉ AU CÉFACLOR, AUX CÉPHALOPORINES, AUX PÉNICILLINES OU À D'AUTRES MÉDICAMENTS. L'ADMINISTRATION DU PRÉSENT MÉDICAMENT AUX PERSONNES HYPERSENSIBLES À LA PÉNICILLINE COMMANDE LA PRUDENCE, CAR DES CAS D'HYPERSENSIBILITÉ CROISÉE — COMPRENANT L'ANAPHYLAXIE — ENTRE BÉTALACTAMINES ONT ÉTÉ CLAIREMENT DOCUMENTÉS.

Les antibiotiques, céfACLOR compris, doivent être administrés avec prudence — et d'ailleurs uniquement en cas d'absolue nécessité — chez les patients qui ont des allergies, en particulier aux médicaments.

Comme dans le cas de tout nouveau médicament, le patient doit être surveillé de près, afin que toute manifestation inhabituelle ou idiosyncrasie médicamenteuse puisse être décelée. Si une réaction allergique au céfACLOR survient, l'administration du médicament doit être interrompue et le patient doit être traité avec les agents habituels (p. ex. épinéphrine, antihistaminiques, amines pressives ou corticostéroïdes).

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés avec tous les antibiotiques à large spectre, y compris avec le céfACLOR. Par conséquent, cette affection doit être considérée dans le diagnostic différentiel des patients qui ont des diarrhées durant l'antibiothérapie. La colite pseudomembraneuse peut être bénigne, mais elle peut aussi être grave au point de menacer le pronostic vital. L'administration d'antibiotiques à large spectre perturbe la flore intestinale normale et peut favoriser la prolifération de clostridies. Les études montrent que la principale cause de colite associée aux antibiotiques est la production d'une toxine par *Clostridium difficile*. Les cas légers de colite pseudomembraneuse répondent habituellement à la seule interruption du traitement. Dans les cas modérés ou graves, le traitement doit comprendre la sigmoïdoscopie, un examen bactériologique approprié ainsi que l'administration de liquides, d'électrolytes et de protéines. Si la colite ne cède pas à l'arrêt du traitement, ou encore si elle est grave, la vancomycine orale est le traitement de premier choix dans les cas de colite pseudomembraneuse à *C. difficile* associée à l'antibiothérapie. Les autres causes de colite doivent être exclues.

PRÉCAUTIONS

En cas de réaction allergique à NOVO-CEFACLOR (céfACLOR), le traitement doit être interrompu et le patient doit recevoir des soins appropriés.

L'innocuité de NOVO-CEFACLOR dans le traitement des infections durant la grossesse n'a pas été établie, mais les études sur la reproduction menées chez le rat n'ont mis en évidence aucun effet nocif sur la fécondité. De petites quantités de céfador, jusqu'à 0,21 mg/L, ont été décelées dans le lait maternel après l'administration d'une dose unique de céfador de 500 mg. Les effets sur le nourrisson n'étant pas connus, il faut faire preuve de prudence si on administre du céfador à une femme qui allaite.

L'administration prolongée de céfador peut entraîner la prolifération de microorganismes non sensibles. Il est donc essentiel de surveiller le patient de près. En cas de surinfection, interrompre l'administration de céfador et prendre les mesures qui s'imposent.

Des cas de test de Coombs direct positif ont été signalés durant le traitement par une céphalosporine. On doit donc être conscient du fait que l'obtention d'un résultat positif peut être due au médicament dans les études hématologiques, dans les épreuves de compatibilité directes de patients prenant du céfador ou lors d'un test à l'antiglobuline ou d'un test de Coombs effectué chez un nouveau-né dont la mère a reçu du céfador avant l'accouchement.

NOVO-CEFACLOR doit être administré avec prudence en présence d'insuffisance rénale marquée. Étant donné que la demi-vie du céfador est de 2,3 à 2,8 heures chez les patients anuriques, il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave. L'expérience clinique de l'emploi du céfador dans de telles conditions est limitée, aussi le patient doit-il faire l'objet d'une observation clinique étroite et passer des tests de laboratoire.

La solution de Bénédict, la liqueur de Fehling et les comprimés Clinitest peuvent donner des résultats faussement positifs dans la détermination de la glycosurie chez les patients sous céfador, mais tel n'est pas le cas avec les méthodes enzymatiques (bâtonnets réactifs Tes-Tape USP).

De rares cas d'augmentation du temps de Quick avec ou sans hémorragie clinique ont été signalés chez des patients sous warfarine ayant reçu du céfador en concomitance.

Comme c'est le cas pour plusieurs autres bêtalactamines, l'administration de probénécide inhibe l'excrétion rénale du céfador.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés au cours des essais cliniques menés chez 8346 patients (4626 adultes de 3720 enfants de moins de 16 ans) ayant reçu du céfador. La majorité d'entre eux étaient légers et passagers. Sauf indication contraire, la fréquence de ces effets était inférieure à un cas sur cent (< 1 %).

Appareil digestif : L'effet indésirable le plus fréquent a été la diarrhée ($\leq 1,5$ %). Cependant, rares ont été les cas graves au point de justifier l'arrêt du traitement. Nausées, vomissements et dyspepsie ont été signalés. Comme avec certaines pénicillines et autres céphalosporines, des cas d'hépatite et d'ictère cholestatique transitoires ont été signalés. Des cas de colite, dont quelques rares de type pseudomembraneux, ont été signalés pendant le traitement par le céfador, ou après son interruption.

Hypersensibilité : Des réactions allergiques ont été observées, par exemple de l'urticaire et des éruptions morbilliformes (1 %), ainsi que des cas de prurit, de rash et de test de Coombs positif. Ces réactions ont généralement disparu à l'arrêt du traitement. Sont également survenus des cas d'éosinophilie (2 %), de prurit génital ou de vaginite et, rarement, de thrombocytopénie ou de néphrite interstitielle réversible.

Des cas de réaction rappelant la maladie du sérum ont été signalés, mais contrairement à la présentation classique, les signes et symptômes observés dans les cas associés au céfaclor semblent se limiter principalement à certaines manifestations telles que l'érythème polymorphe ou d'autres réactions cutanées accompagnées d'arthrite/arthralgie, avec ou sans fièvre. Apparemment dues à l'hypersensibilité, ces réactions se manifestent plus souvent lors d'une deuxième cure, ou d'une cure subséquente, par le céfaclor. Les réactions de ce type ont été signalées plus souvent chez les enfants que chez les adultes; leur fréquence globale allait de 1 sujet sur 200 (0,5 %) dans un essai ciblé, à 2 sujets sur 8346 (0,024 %) dans l'ensemble des essais cliniques (avec une fréquence de 0,055 % chez les enfants des essais cliniques), à 1 sujet parmi 38 000 (0,003 %) déclarations spontanées de cas. Les signes et symptômes apparaissent généralement quelques jours après le début du traitement et disparaissent en quelques jours aussi après son interruption; dans quelques cas, ces réactions ont entraîné un séjour, habituellement de courte durée, en milieu hospitalier (durée médiane de l'hospitalisation de 2 à 3 jours d'après les études de pharmacovigilance). Au moment de leur admission, ceux qui ont dû être hospitalisés présentaient des symptômes allant de bénins à graves. Les réactions les plus graves ont été observées chez les enfants. L'administration d'antihistaminiques et de glucocorticoïdes semble favoriser la résolution des signes et symptômes. Aucune séquelle sérieuse n'a été signalée.

Des réactions d'hypersensibilité plus graves, dont le syndrome de Stevens Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'œdème de Quincke et l'anaphylaxie, ont été signalées dans de rares cas. L'anaphylaxie peut être plus fréquente chez les patients qui ont des antécédents d'allergie aux pénicillines.

Système nerveux central : De rares cas réversibles d'hyperactivité, de nervosité, d'insomnie, de confusion, d'hypertonie, de céphalées, d'étourdissements et de somnolence ont été signalés.

Appareil génito-urinaire : Des cas de candidose vaginale et de vaginite ont été signalés avec le céfaclor (≤ 1 %).

Autres effets : Des anomalies transitoires des résultats des épreuves de laboratoire cliniques ont été signalées. Bien qu'on n'en connaisse pas l'étiologie avec certitude, ces anomalies sont mentionnées ici afin d'alerter le médecin à leur sujet.

Fonction hépatique : De légères élévations de l'ASAT, de l'ALAT et de la phosphatase alcaline ont été signalées.

Système hématopoïétique : Des cas de lymphocytose, de leucopénie et d'éosinophilie transitoires ont été observés, de même que, dans de rares circonstances, des cas d'anémie hémolytique, d'anémie aplasique, d'agranulocytose et de neutropénie réversible revêtant une possible importance clinique.

Quelques rares comptes rendus font état d'une augmentation du temps de Quick avec ou sans hémorragie clinique chez des patients sous warfarine ayant reçu du céfACLOR en concomitance.

Fonction rénale : Une légère augmentation transitoire de l'azote uréique du sang ou de la créatinine sérique a été observée chez des patients sous céfACLOR, de même que des résultats anormaux des analyses d'urine.

En sus des effets indésirables mentionnés ci-dessus, des cas de dysfonctionnement rénal et de néphropathie toxique ont été signalés chez des patients sous bêtalactamines.

Plusieurs bêtalactamines ont été considérées comme ayant joué un rôle dans le déclenchement de convulsions, en particulier chez des insuffisants rénaux chez qui la posologie n'avait pas été réduite. Si des convulsions associées au médicament se manifestent pendant le traitement, ce dernier doit être interrompu. Si la situation clinique le justifie, des anticonvulsivants peuvent être administrés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes et symptômes : Les symptômes d'intoxication faisant suite à un surdosage de céfACLOR peuvent comprendre les manifestations suivantes : nausées, vomissements, gêne épigastrique et diarrhée. L'intensité de la gêne épigastrique et la gravité de la diarrhée sont liées à la dose. Si d'autres symptômes sont présents, il est probable qu'ils découlent d'une maladie sous-jacente, d'une réaction allergique ou d'effets d'une autre intoxication.

Traitement : Le médecin qui traite une victime de surdosage doit envisager la possibilité que cette dernière ait ingéré plus d'un médicament, que, le cas échéant, des interactions médicamenteuses existent entre certains d'entre eux et enfin que leur profil pharmacocinétique puisse être inhabituel chez le patient. La décontamination gastro-intestinale n'est pas nécessaire si le patient n'a pas ingéré au moins 5 fois la dose normale de céfACLOR.

Protéger les voies respiratoires du patient et voir à ce que la ventilation et l'irrigation soient adéquates. Surveiller attentivement les signes vitaux, les gaz sanguins, les électrolytes sériques, etc. du patient, et faire en sorte qu'ils se maintiennent dans les limites acceptables. Plus efficace dans bien des cas que le lavage gastrique ou l'induction du vomissement, l'administration de charbon activé peut permettre de diminuer l'absorption gastro-intestinale des médicaments. Avec le temps, l'administration de doses répétées de charbon activé peut accélérer l'élimination de certains médicaments qui ont été absorbés. Les voies respiratoires du patient à qui l'on administre du charbon ou qui subit un lavage gastrique doivent être protégées.

La diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse et l'hémoperfusion de charbon ne sont pas des méthodes reconnues comme efficaces dans le traitement du surdosage de céfACLOR.

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec un médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de sa région.
--

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

NOVO-CEFACLOR (céfACLOR) s'administre par voie orale, sans égard aux repas.

Adultes : La posologie habituelle chez les adultes est de 250 mg toutes les 8 à 12 heures. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires en cas d'infection grave ou d'infection causée par des microorganismes peu sensibles. La dose maximale recommandée est de 2 g par jour, mais des doses de 4 g par jour ont été administrées sans risque pendant 28 jours.

En cas d'infection des voies respiratoires inférieures, la posologie doit être administrée trois fois par jour.

Pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous, la posologie est de 250 mg 2 ou 3 fois par jour.

Enfants : La posologie quotidienne recommandée habituellement chez les enfants est de 20 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 à 12 heures. La dose quotidienne totale peut être divisée et administrée toutes les 12 heures dans les cas de pharyngite ou d'amygdalite streptococciques et dans les cas d'infection des tissus sous-cutanés.

En cas d'infection plus grave, d'otite moyenne ou d'infection causée par des microorganismes peu sensibles, on recommande d'administrer 40 mg/kg/jour, jusqu'à concurrence de 1 g par jour.

Dans les cas d'otite moyenne, la dose quotidienne totale peut être divisée et administrée toutes les 12 heures. En cas d'infection des voies respiratoires inférieures, la posologie quotidienne totale doit être fractionnée et administrée 3 fois par jour.

Dans les cas d'infection à streptocoques bêta-hémolytiques, la durée du traitement par NOVO-CEFACLOR, administré en doses thérapeutiques, doit être d'au moins 10 jours. Dans la plupart des études cliniques, la durée du traitement se situait entre 5 et 14 jours.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

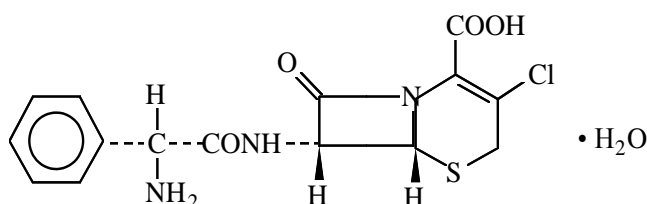
Substance médicamenteuse

Nom de marque : NOVO-CEFACLOR

Dénomination courante : Céfaclor

Dénomination systématique : Acide 3-chloro-7-D-(2-phénylglycinamido)-3-céphem-4-carboxylique monohydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₅H₁₄ClN₃O₄S • H₂O

Masse moléculaire : 385,82

Description : Le céfaclor se présente sous forme de poudre cristalline inodore blanche à blanc cassé soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans le méthanol, le chloroforme et le benzène. Le pH d'une solution aqueuse saturée, mesuré par potentiométrie, se situe entre 3 et 4.

COMPOSITION

Les capsules NOVO-CEFACLOR à 250 mg et à 500 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié (les capsules comme telles contiennent les substances suivantes : Capsules de 250 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C vert n° 3, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, gélatine; Capsules de 500 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, gélatine, oxyde de fer rouge, oxyde noir Sicomet[®]), silice colloïdale et stéarate de magnésium.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les capsules entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Les capsules NOVO-CEFACLOR (céfACLOR) sont offertes dans les teneurs suivantes :

250 mg : Une capsule opaque à corps blanc et à coiffe violette portant la marque **novo 250** imprimée à l'encre noire contient 250 mg de céfACLOR. Flacons de 100, 500 et 1000 capsules.

500 mg : Une capsule opaque à corps gris et à coiffe violette portant la marque **novo 500** imprimée à l'encre noire contient 500 mg de céfACLOR. Flacons de 100, 500 et 1000 capsules.

MICROBIOLOGIE

Le tableau suivant illustre le spectre d'action antibactérienne du céfaclor.

Tableau I — Sensibilité de certains isolats cliniques au céfaclor *in vitro*

MICROORGANISME	N ^{bre} D'ISOLATS	CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (mg/mL)						
		1	2	4	8	16	32	64
<i>Staphylococcus aureus</i>	420	21	50	78	93	96	98	99.7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	92	51	66	73	78	86	95	97
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	174	95	99	100				
<i>Streptococcus pyogenes</i>	262	94	99	100				
<i>Enterococcus faecalis</i>	282	3	4	7	8	10	15	84
<i>Escherichia coli</i>	694	23	33	70	83	89	91	95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	293	56	78	85	90	92	94	96
<i>Proteus mirabilis</i>	236	33	54	78	86	89	93	93
<i>H. influenzae</i> *	69	38	51	86	100			
<i>H. influenzae</i> (ampicillinorésistant)	31	81	100					
<i>H. influenzae</i> (ampicillinosensible)	44	93	100					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	79	100						
<i>Neisseria meningitidis</i>	7	100						
<i>Salmonella</i> spp.	65	78	92	94	97	97	97	97
<i>Shigella</i> spp.	20	20	75	85	95	95	95	95
<i>Bacteroides fragilis</i>	81						6	19
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	36	50	58	75	81	89	100	
<i>Bacteroides</i> spp. (autres)	42	50	52	60	67	71	76	86
<i>Clostridium</i> spp.	7		14	43	86	100		
<i>Eubacterium</i> spp.	22	45	55	82	82	91	100	
<i>Peptococcus</i> spp.	57	61	72	77	82	89	96	100
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	27	37	56	59	67	74	85	89

* La sensibilité à l'ampicilline n'a pas été déterminée.

Outre son activité contre les microorganismes mentionnés ci-dessus, le céfaclor possède également une activité contre les souches de *Moraxella catarrhalis* productrices et non productrices de bêtalactamase.

Le tableau suivant présente une liste d'études qui démontrent l'activité du céfaclor contre les souches de *M. catarrhalis* et de *H. influenzae* productrices et non productrices de bêtalactamase.

Tableau II — Activité du céfaclor contre *Moraxella catarrhalis*

	N ^{bre} de souches	Plage (mg/L)	CMI ₉₀
<i>M. catarrhalis</i> β-lactamase négatif	191	≤ 0,25 – 4,0	0,5
<i>M. catarrhalis</i> β-lactamase positif	175	≤ 0,25 – 16,0	2,0
<i>H. influenzae</i> β-lactamase négatif	1209	0,06 – 16,0	4,0
<i>H. influenzae</i> β-lactamase positif	479	0,50 – 32,0	4,0

Remarque : Le céfaclor n'est pas actif contre *Pseudomonas* spp. ni contre la plupart des souches d'entérocoques, contre *Enterobacter* spp. et contre les souches de *Proteus* et de *Serratia* productrices d'indole. Certaines souches de staphylocoques, rares, résistent au céfaclor. Lorsqu'on les teste par les méthodes *in vitro*, les staphylocoques présentent une résistance croisée entre le céfaclor et les antibiotiques de type méthicilline.

Épreuves de sensibilité

Méthodes de diffusion : Pour estimer la sensibilité d'une bactérie donnée au céfaclor, l'emploi d'une technique standardisée reposant sur l'utilisation d'un disque imprégné de 30 µg de céfaclor est considéré comme approprié (voir la Référence 14). Les résultats d'un antibiogramme standard à disque unique de 30 µg de céfaclor doivent être interprétés selon les critères suivants.

Diamètre de la zone d'inhibition (mm)	Interprétation
≥ 18	(S) Sensible
15 – 17	(I) Intermédiaire
≤ 14	(R) Résistant

Un résultat indiquant que la souche est sensible (S) signifie qu'il y a des chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Un résultat indiquant une sensibilité « intermédiaire » (I) doit être jugé équivoque et commande la reprise de l'épreuve si le microorganisme n'est pas entièrement sensible à un autre antibiotique utilisable en clinique. L'obtention d'un tel résultat signifie que l'antibiotique peut être employé s'il est possible d'administrer de fortes doses ou encore s'il s'agit de traiter une région de l'organisme où le médicament se concentre. La catégorie « intermédiaire » constitue également une zone tampon qui empêche certains facteurs techniques mineurs non contrôlables de donner lieu à de graves erreurs d'interprétation. Si le résultat indique que la souche est résistante (R), cela signifie qu'il y a peu de chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Il faut alors considérer le recours à un autre traitement. Les tests standardisés pour la détermination de la sensibilité des microorganismes nécessitent l'emploi de souches témoins. La zone d'inhibition que l'on devrait observer pour les souches témoins suivantes avec un disque de 30 µg de céfaclor est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Microorganisme	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	23 – 27
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	27 – 31

H. influenzae devrait être testé avec le milieu HTM (Hæmophilus Test Medium). Les critères d'interprétation des zones d'inhibition avec les disques de 30 µg de céfaclor sont les suivants.

Diamètre de la zone d'inhibition (mm)	Interprétation
≥ 20	(S) Sensible
17 – 19	(I) Intermédiaire
≤ 16	(R) Résistant

L'emploi de la souche de *H. influenzae* ATCC 49766 (sur milieu HTM) comme microorganisme témoin devrait donner une zone d'inhibition de 25 – 31 mm de diamètre avec un disque de 30 µg de céfaclor.

Méthodes de dilution : Les méthodes quantitatives utilisées pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) fournissent une estimation reproductible de la sensibilité des bactéries à un antimicrobien donné. Les résultats des méthodes de dilution standard (bouillon, gélose ou microdilution) utilisant la poudre de céfaclor doivent être interprétés selon les critères suivants (voir la Référence 15).

CMI (µg/mL)	Interprétation
≤ 8	(S) Sensible
16	(I) Intermédiaire
≥ 32	(R) Résistant

La CMI que l'on devrait observer pour les souches témoins suivantes avec la poudre standard de céfaclor est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Microorganisme	CMI (mg/L)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	1 – 4
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	> 32
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1 – 4

Pour *H. influenzae* testé sur milieu HTM, les critères relatifs à la CMI qu'il faut utiliser sont ceux qui figurent ci-dessus. La CMI que l'on devrait observer pour la souche de *H. influenzae* témoin suivante avec la poudre standard de céfaclor est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Microorganisme	CMI (mg/L)
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	1 – 4

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale : Le céfaclor est absorbé tel quel dans le tractus gastro-intestinal du rat, de la souris et du chien. Chez les rongeurs, l'antibiotique est excrété dans l'urine sans avoir subi de changement, mais chez le chien, la fraction de la dose excrétée sous forme de médicament intact est beaucoup plus petite.

Chez le rat, la quantité de céfaclor intact récupéré 2, 6 et 24 heures après l'administration du médicament s'élevait, d'après les mesures par essai microbiologique, à respectivement 38,6 %, 53,5 % et 54,5 % lors de tests sur l'élimination du médicament. Chez le chien, les valeurs correspondantes étaient nettement plus faibles, s'établissant à respectivement 15 %, 21 % et 21,5 %.

Les taux de radioactivité et d'antibiotique inchangés ont été déterminés dans divers tissus et liquides chez le chien, 90 minutes après que les animaux eurent reçu une dose orale unique de

46 µmol/kg de céfaclor radioactif. Le tableau III présente les taux de radioactivité et d'antibiotique inchangés observés dans les divers tissus et liquides chez le chien.

Tableau III — Taux de radioactivité et de ¹⁴C-céfaclor inchangé totaux observés dans divers tissus et liquides du chien après administration d'une dose orale unique de 46 µmol/kg de ¹⁴C-céfaclor

Tissu ou liquide	Taux de radioactivité (µg équivalents de céfaclor/g)	Antibiotique intact (mg/mL)
Sang	9,1	10,0
Foie	31,9	ND
Reins	138,7	ND
Rate	4,4	ND
Surrénales	5,3	ND
Moelle osseuse	4,1	ND
Os compact	9,3	ND
Urine	2082,0	1275,0
Bile	127,3	25,0
Synovie	14,9	8,9
LCR	0,2	0,3
Humeur aqueuse	0,7	0,8

ND = Non déterminé.

Les seuls tissus présentant un taux de radioactivité nettement plus élevé que le plasma étaient le foie et les reins. Dans l'os compact, toutefois, les taux étaient comparables à ceux observés dans le sang. De fortes concentrations de radioactivité et d'antibiotique inchangé ont été observées dans l'urine. La bile ne constitue pas une voie d'élimination importante, peu de matériel radioactif et d'antibiotique inchangé s'y étant retrouvé. Parmi les autres liquides examinés, exception faite de l'urine et de la bile, seule la synovie présentait des concentrations comparables aux concentrations sanguines.

Pharmacologie humaine : Le céfaclor est bien absorbé après son administration orale, que celle-ci ait lieu à jeun ou pendant les repas. Chez des sujets à jeun, des concentrations sériques maximales moyennes d'environ 7, 13 et 23 mg/L ont été observées 0,5 à 1 heure après l'administration de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 1 g respectivement. La présence d'aliments dans l'estomac a allongé le délai d'absorption de 0,8 à 1 heure et entraîné une réduction des concentrations sériques de pointe de 25 % à 50 %, mais elle n'a pas eu d'incidence sur la quantité totale de céfaclor absorbée (tableau IV). Chez l'homme, le céfaclor se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 25 %.

Tableau IV — Paramètres de biodisponibilité moyens du céfaclor mesurés chez neuf volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé ayant reçu le médicament à jeun ou non*

Paramètre	(A) Non à jeun	(B) À jeun	Statistiques
C _{max} (mg/mL)	11,32 (2,65)**	16,63 (4,56)	B > A
t _{max} (h)	2,06 (0,39)	0,92 (0,28)	A > B
ASC ₀₋ (mg•h/L)	23,33 (2,63)	25,39 (7,24)	A = B

* Chaque sujet, à jeun depuis la veille ou non, a reçu une dose unique de 500 mg sous forme de capsule.

** Les nombres entre parenthèses représentent la valeur de l'écart-type (\pm).

Environ 60 % à 85 % du médicament est excrété tel quel dans l'urine en l'espace de 8 heures. Dès les deux premières heures, 38 % à 54 % de la dose s'y retrouve déjà. Les concentrations urinaires de médicament intact observées 2 heures après l'administration orale de doses de 250 mg, 500 mg et 1 g étaient d'environ 600, 900 et 1900 mg/mL, respectivement.

Chez des volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé, la demi-vie sérique moyenne du céfaclor déterminée par plusieurs chercheurs ayant utilisé diverses méthodes s'est élevée à 0,6 à 0,9 heure. Dans une étude, la demi-vie mesurée après l'administration de doses de 250 mg *qid* ou de 500 mg *qid* pendant une semaine s'est élevée à respectivement 0,77 et 0,75 heure. Aucun signe d'accumulation n'a été observé dans les études à doses multiples.

Le tableau V présente la pharmacocinétique du céfaclor chez des enfants ayant reçu le médicament à jeun ou non. Les concentrations plasmatiques maximales de céfaclor observées chez les enfants à jeun sont légèrement plus élevées que celles observées chez les enfants qui ne l'étaient pas. La présence d'aliments dans l'estomac ne modifie pas sensiblement la biodisponibilité du céfaclor (ASC_{éq} de 18 mg•h/L non à jeun et de 20 mg•h/L à jeun).

Tableau V — Paramètres de biodisponibilité moyens du céfaclor mesurés chez 24 enfants en consultation externe ayant reçu le médicament à jeun ou non*

Paramètre	Enfants non à jeun de 14 mois en moyenne (n = 14)	Enfants à jeun de 21 mois en moyenne (n = 10)	Statistiques
Concentration sérique à 30 minutes (mg/L)	10,9 (1,5)**	13,1 (1,8)	NS
Concentration sérique à 6 heures (mg/L)	0,2 (0,04)	0,06 (0,04)	NS
ASC _{0-6h} (mg•h/L)	18	20	NS

* Patients de 4 à 63 mois ayant reçu 3 ou 4 doses de 15 mg/kg de CECLOR[®] sous forme de suspension orale administrée avec du lait ou telle quelle dans le cas des sujets à jeun depuis 2 heures et devant le rester pendant encore 2 heures après le traitement. Les prélèvements sériques ont été effectués 30 minutes après l'administration du médicament, puis toutes les heures pendant 6 heures.

** Les nombres entre parenthèses représentent la valeur de l'écart-type (\pm).

Chez des volontaires de sexe masculin adultes et à jeun, l'administration de probénécide en concomitance avec une dose de 500 mg de céfador n'a entraîné qu'une légère augmentation de la concentration sérique maximale, celle-ci passant de 12,4 à 13,9 mg/L. Les taux urinaires ont quant à eux diminué comme prévu. La demi-vie moyenne observée chez cinq volontaires de sexe masculin adultes et à jeun jouissant d'une fonction rénale normale s'est élevée à 0,8 heure; l'administration de probénécide l'a allongé à la valeur significative de 1,3 heure en moyenne.

Pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux : Les concentrations plasmatiques et urinaires du céfador ont été mesurées chez des adultes en bonne santé ainsi que chez des patients souffrant d'insuffisance rénale à des degrés divers.

Comme le montre le tableau VI, la concentration plasmatique maximale moyenne observée après l'administration de 500 mg de céfador chez des adultes à jeun dans une étude menée chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé jouissant d'une fonction rénale normale s'élevait à 12,4 mg/L. La concentration urinaire moyenne était de 1533 mg/L, et environ 50 % de la dose a été excrétée en 4 heures.

Ces valeurs ont été comparées avec celles obtenues après l'administration d'une dose de 500 mg de céfador chez sept patients à jeun présentant une clairance de la créatinine se situant entre 6,8 et 37,7 mL/min. Chez ces patients, les concentrations plasmatiques de pointe allaient de 12,1 à 23,2 mg/L (tableau VI), et leur atteinte accusait généralement un retard de deux à quatre heures après l'administration du médicament. La fonction rénale de ces patients étant fortement diminuée, l'urine recueillie après 6 heures contenait encore de fortes concentrations de céfador, s'échelonnant entre 67 et 847 mg/L. La demi-vie plasmatique observée chez ces patients a subi une hausse, les valeurs se situant entre 1,5 et 3,5 heures. Selon quatre études de pharmacocinétique menées chez des patients en état d'insuffisance rénale complète, la demi-vie moyenne du céfador intact oscille entre 2,3 et 2,8 heures.

Tableau VI — Paramètres pharmacocinétiques du céfador mesurés après l'administration d'une dose de 500 mg de céfador sous forme de capsule à des volontaires à jeun normaux et à des patients souffrant d'insuffisance rénale

Fonction rénale	Cl _{Cr} (mL/min/1,73 m ²)	C _{max} plasmatique (mg/mL)	t _{max} (h)	Concentration urinaire (mg/mL)*	Demi-vie plasmatique (h)
Normale (5 adultes de sexe masculin)	107	12,4 ± 1,3**	0,5 – 1	1533 ± 391**	0,8 ± 0,1**
Insuffisance***	37,7	20,5	2	847	1,5
	16	18,0	4	189	2,1
	16	22,1	3	77	2,8
	12,5	12,1	4	312	3,0
	12	19,9	2	67	3,5
	8,6	15,4	2	152	2,4

	6,8	23,2	1	258	3,3
Patients anéphriques ²¹ (4 études) [†]	0,0	24	0,5 – 4		2,3 – 2,8

* Prélèvements urinaires pendant 6 heures chez les insuffisants rénaux et pendant 4 heures chez les volontaires sains.

** Moyenne ± ÉT.

*** Valeurs individuelles chez les 7 patients.

† > 40 patients au total.

Effets de l'hémodialyse : L'administration d'une dose unique de 1 g de céfaclozole a produit une concentration sérique maximale moyenne de $48,3 \pm 19,8$ mg/L chez des adultes souffrant de néphropathie stable ou au stade terminal et dont la clairance de la créatinine était inférieure à 5 mL/min. La demi-vie moyenne était de $2,3 \pm 0,3$ heures et l'hémodialyse l'a raccourci de 25 % à 30 %. Seulement un tiers (340 mg) environ de la dose administrée a été récupérée dans le dialysat. L'administration de doses multiples de 500 mg toutes les 6 heures entre les séances d'hémodialyse a produit une concentration sérique moyenne, sur 4 heures, de 16 mg/L et une concentration minimale moyenne de 10,6 mg/L. Aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé.

Concentration dans les liquides corporels : Plusieurs chercheurs ont examiné la distribution du médicament dans divers liquides de l'organisme après l'administration de diverses doses thérapeutiques de céfaclozole. Leurs résultats sont présentés dans le tableau VII.

Tableau VII — Concentration du céfador dans divers liquides corporels après l'administration de céfador

Liquide	Concentration de céfador (mg/L)	Taux sérique correspondant (mg/L)	Dose
Liquide interstitiel*	1 h : 0,625 - 0,74	0,625 - 8,5	500 mg
	2 h : 0,625 - 1,7	2,6 - 6,4	
	3 h : 0,625 - 1,1	1,1 - 3,95	
	4 h : 0,625 - 0,94	0,625 - 2,9	
	1 h : 0,625 - 2,4	4,9 - 21,0	1 g
	2 h : 1,45 - 3,3	7,8 - 13,6	
	3 h : 0,98 - 2,4	1,55 - 8,8	
	4 h : 0,625 - 1,0	0,625 - 2,4	
Note - Les valeurs représentent un intervalle pour 6 volontaires. Technique - Test de la fenêtre cutanée.			
Aspirat de l'oreille moyenne**	0.01 - 5.0	Non accompli	14 mg/kg
Note - Les 25 patients étaient des enfants atteints d'otite moyenne aiguë.			
Salive***	2 h : 1,4 - 1,7	1,2 - 7,8 [†]	15 mg/kg
	4 h : 0,6 - 0,9	0,1 - 2,1	
	6 h : 0,2 - 0,3	0,0 - 0,5	
Note - Les 14 sujets étaient des enfants en consultation externe atteints d'impétigo, de pharyngite ou d'otite moyenne.			
Crachat****	1 h : 0,29	8,7	500 mg, doses uniques
	2 h : 0,28	6,2	
	3 h : 0,36	4,5	
	1 h : 0,37	7,5	Le 3 ^e jour, 500 mg <i>qid</i>
	2 h : 0,42	8,1	
	3 h : 0,30	4,3	
Note - Valeurs moyennes représentant 15 adultes souffrant de carcinome bronchique et de bronchite ou de pneumonie secondaires.			

* Dose unique de céfador administrée sous forme de capsule aux sujets à jeun.

** 3 doses de céfador de 14 mg/kg/dose administrées sous forme de suspension orale, sans égard aux repas.

*** Dose unique de céfador de 15 mg/kg administrée sous forme de suspension orale aux sujets à jeun.

**** Dose unique de céfador de 500 mg administrée sous forme de capsule une heure après un petit déjeuner standard.

† Valeurs représentant une plage moyenne chez 14 enfants ayant reçu le céfador en concomitance avec du lait.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les effets de l'administration d'une dose orale unique de céfaclor ont été examinés chez les animaux des deux sexes des espèces suivantes : souris ICR (Harlan) de 3 à 4 semaines; rats Wistar (Harlan) de 4 à 5 semaines; beagles (adultes); singes rhésus. Les souris et les rats ont également reçu le céfaclor par voie intrapéritonéale. Des études ont également été menées afin d'examiner la toxicité aiguë (*per os*) du céfaclor chez des rats de 3 ou 4 jours non sevrés ainsi que chez des rats sevrés âgés de 3 à 4 semaines. Les rongeurs et les singes ont reçu le céfaclor sous forme de suspension dans un excipient d'eau contenant 5 % ou 10 % (p/v) d'acacia. Les chiens ont reçu le céfaclor sous forme de capsule.

L'administration du médicament a été suivie d'une période d'observation des signes de toxicité de 7 jours chez les singes et les rats (nouveau-nés et rats sevrés) et de 14 jours chez les rongeurs adultes et les chiens.

Tableau VIII — Toxicité aiguë du céfaclor chez divers animaux de laboratoire

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ ± ÉT (g/kg)
Souris	po	M, F	10,0
Rat			
Adultes	po	M, F	10,0
Rats sevrés	po	M, F	DL ₀ 5,0
Rats nouveau-nés	po	M, F	DL ₀ 3,0
Souris	ip	M	1,50 ± 0,14
		F	1,26 ± 0,13
Rat	ip	M	1,57 ± 0,13
		F	2,07 ± 0,12
Chien	po	M, F	DL ₀ 1,0*
Singe (rhésus)	po	M, F	DL ₀ 1,0**

* Vomissements.

** Diarrhée et/ou selles molles durant les trois premiers jours.

Un raton mâle sevré ayant reçu 5 g/kg a présenté des signes d'intoxication se manifestant par une faiblesse dans les pattes avant et arrière. Les chiens ayant reçu une dose orale unique de 500 mg/kg ont vomi dans l'heure ou dans les deux heures suivant l'administration du médicament, mais aucun autre effet nocif n'a été observé. Exception faite de diarrhée et/ou de selles molles passagères au cours des trois premiers jours d'observation, les singes rhésus ayant reçu une dose orale unique de 861 ou de 1000 mg/kg n'ont présenté aucun signe d'intoxication. Une souris mâle est morte un jour après avoir reçu une injection intrapéritonéale unique de 3650 mg/kg.

Toxicité subaiguë

Le tableau IX présente les résultats d'un test de toxicité subaiguë dans lequel des rats ont été nourris avec un mélange alimentaire contenant 0,25 %, 0,50 % ou 1,00 % de céfaclor (c.-à-d. une

alimentation leur fournissant une dose quotidienne moyenne d'environ 230, 460 ou 950 mg/kg respectivement). Tous les rats ayant reçu du céfaclor ont survécu. Des selles molles ont été observées pendant les deux dernières semaines du test chez 5 mâles ayant reçu le mélange à 0,50 % et chez deux mâles ayant reçu le mélange à 1,00 %. Les observations faites lors de l'autopsie des rats traités par le céfaclor se limitaient à une dilatation du cæcum chez les animaux nourris avec les mélanges alimentaires à 0,50 % et à 1,00 %. Aucun des autres paramètres n'a été affecté par le céfaclor.

Tableau IX — Toxicité subaiguë du céfaclor chez des rats Wistar (Harlan) (Test d'une durée de 27 ou 28 jours, N = 10 animaux/sexe/dose)

Teneur du mélange (% p/p)	0	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Dose quotidienne moyenne approximative (mg/kg)	0	230	460	950
Survie :	Aucun décès lié au traitement			
Poids corporel à la fin du test (% p/r aux témoins)	101	102	103	106
Observations :	Selles molles durant les deux dernières semaines chez les mâles nourris avec les mélanges alimentaires à 0,50 % et à 1,00 %.			
Absence d'effet lié au traitement sur les paramètres hématologiques, les paramètres biochimiques ou le poids des organes.				
Anatomopathologie	Dilatation du cæcum			

Des chiens ayant reçu des doses quotidiennes de céfaclor de 50, 100 ou 200 mg/kg ont survécu pendant une période d'essai de 30 jours. Aucun signe d'intoxication due au traitement n'a été observé. L'administration de céfaclor n'a pas eu d'incidence négative sur les paramètres de biochimie clinique, les résultats des analyses d'urine, le poids des organes et les paramètres anatomopathologiques utilisés pour évaluer l'innocuité de cette céphalosporine. Une diminution de 4 g/100 mL de la teneur du sang en hémoglobine a été observée 2 semaines après le début de l'administration du médicament chez les mâles du groupe à 200 mg/kg, mais à la fin de la quatrième semaine de traitement, les valeurs étaient retournées à la normale. Tous les autres paramètres hématologiques observés chez ces animaux traités ainsi que chez d'autres étaient dans les limites de la normale.

Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique d'une durée d'environ un an ont été effectuées dans le but d'examiner les effets de l'administration de doses quotidiennes orales de céfaclor chez le rat et le chien. Les rats (15/sexe/dose) ont reçu des niveaux alimentaires équivalant à des doses quotidiennes moyennes de 160, 330 ou 665 mg/kg pendant un an et les ont tolérés; d'ailleurs, aucun décès lié au traitement n'est survenu, mais à la fin des études, le poids corporel des rats traités accusait une légère baisse.

Tous les chiens (2/sexe/dose) ayant reçu des doses quotidiennes orales de céfaclor de 100, 200 ou 400 mg/kg pendant un an ont survécu à ce traitement. Les animaux traités ont cependant eu des selles molles pendant environ 60 % de la période d'essai. Une thrombocytopénie réversible

modérée a été observée chez l'un des chiens ayant reçu la dose la plus élevée. Tous les autres paramètres examinés indiquent l'absence d'effet indésirable lié au traitement.

Études sur la fécondité et la reproduction

La fécondité et la performance de reproduction de rates ayant reçu du céfaclor tout au long de leur cycle de reproduction par le biais d'un régime alimentaire contenant 0 %, 0,5 % ou 1 % de cet antibiotique n'ont pas été affectées par ce traitement.

Études périnatales et post-natales

L'administration orale (par gavage) de doses de céfaclor de 500 ou de 1000 mg/kg du jour 14 de la gestation jusqu'au jour 20 du post-partum n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction de rates gravides non plus que sur la survie des petits. Durant la première semaine ayant suivi l'accouchement, le poids des rejetons des femelles traitées était légèrement plus faible que celui des rejetons du groupe témoin. Aucune anomalie externe ou interne n'a été observée chez la progéniture.

Études de tératologie

L'administration, au cours de l'organogenèse, de doses quotidiennes orales (par gavage) de céfaclor de 250, 500 ou 1000 mg/kg à des rates et à des souris gravides n'a entraîné aucun effet tératogène.

Les lapines gravides ne tolérant pas l'administration orale de céfaclor (500 mg/kg/jour), cette espèce animale n'a pu être utilisée pour les études de tératologie.

RÉFÉRENCES

1. Berman SJ, Boughton WH, Sugihara JG, Wong EGC, Sato MM, and Siemsen AW. Pharmacokinetics of cefaclor in patients with end stage renal disease and during hemodialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978;14:281.
2. Bloch R, Szwed JJ, Sloan RS, and Luft FC. Pharmacokinetics of cefaclor in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1977;12:730.
3. Bluestone CD, Beery QC, Michaels RH, Zanotti ML, Stool SE, Grundfast KM, Wright C M, and Mandel EM. Cefaclor compared with amoxycillin in acute otitis media with effusion: A Preliminary Report. *Postgrad. Med. J.*, 1979;55(Supplement No. 4):42-49.
4. Bryan JP, Waters C, Sheffield J, Wagner KF. *In vitro* activity (A-60969) and clarithromycin (A-56268, TE-031) against resistant haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae and branhamella catarrhalis isolates. *New Antimicrobial Agents* 1990;361.
5. Dillon HC Jr., Gray Barry M. and Ware Janice C. Clinical and laboratory studies with cefaclor: efficacy in skin and soft tissue infections. *Postgrad. Med. J.*, 1979;55(suppl. 4):77-81.
6. Doern GV. *In vitro* activity of ceftibuten against *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991;14:75-77.
7. Hyslop DL. Cefaclor safety profile: a ten-year review. *Clin. Ther.* 1988;11:83-94.
8. James NC, Donn KH, Collins JJ, et al. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil and cefaclor: relationship of concentrations in serum to MICs for common respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;34(9):1860-1863.
9. Kallings I, Bengtsson S, Christensen P, Holm SE, Lind L and Kalin M. Antibiotic sensitivity of haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae, streptococcus pyogenes and branhamella catarrhalis isolated from upper respiratory tract infections in Sweden. *Scand J Infect Dis. Suppl.* 1983;39:100-105.
10. Kammer RB and Short LJ. Cefaclor - Summary of clinical experience. *Postgrad. Med. J.* 1979;55(Supplement No. 4):93-99.
11. Low DE and Canadian Haemophilus Study Group. Across Canada surveillance of *in vitro* susceptibility of several antimicrobials against *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. Abstract 1990 CACMID.
12. Mandel EM, et al. Duration of effusion after antibiotic treatment for acute otitis media: Comparison of cefaclor and amoxicillin. *Ped. Infect. Dis.* 1982;1(5):310-316.
13. McCracken GH, Ginsburg CM, Clahsen JC and Thomas ML. Pharmacokinetics of cefaclor in infants and children. *J. Antimicrobial Chemother.* 1978;4:515-521.

14. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): M2-A5, Performance Standards For Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Fifth Edition. Villanova, PA; December 1993.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): M7-A3, Methods For Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests For Bacteria That Grow Aerobically - Third Edition. Villanova, PA; December 1993.
16. Oberlin JA, Hyslop DL. Cefaclor treatment of upper and lower respiratory tract infections caused by *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:41-44.
17. Preston DA. *In-vitro* evaluation of cefaclor activity from 1979 to 1990. Cefaclor: Into the next decade, edited by Peter Cole, 1992: Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 188, published by Royal Society of Medicine Services Limited.
18. Preston DA. Summary of laboratory studies on the antibacterial activity of cefaclor. *Postgrad. Med. J.* 1979;55(Supplement No. 4):22-29.
19. Santoro J, Agarwal BN, Martinelli R, Wenger N, and Levison ME. Pharmacology of cefaclor in normal volunteers and patients with renal failure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978;13:951.
20. Scriver SR, Walmsley SL, Kau CL, Hoban DJ, Brunton J, McGeer A, Moore TC, Witwicki E, Canadian Haemophilus Study Group, and Low DE. Determination of antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae* and characterization of their β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38:1678-1680.
21. Sides GD, Franson TR, DeSante KA, Black HR. A comprehensive review of the clinical pharmacology and pharmacokinetics of cefaclor. *Clin. Ther.* 1988; 11:5-19.
22. Smialowicz CR. Clinical and bacteriological evaluation of cefaclor and tetracycline in acute episodes of bacterial bronchitis. *Clin. Ther.* 1982;5(2):113-119.
23. Spyker DA, Thomas BL, Sande MA, and Bolton WK. Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: Dosage Nomograms for Impaired Renal Function. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978;14:172.
24. Tarpay M, Marks MI, Hopkins C, Ng K, San Joaquin, Venusto H. Cefaclor therapy twice daily for acute otitis media. *Am. J. Dis. Child* 1982;136:33-35.
25. Tremblay LD, L'Ecuyer J, Provencher P, and Bergeron MG. Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to antimicrobial agents used in Canada. *Can Med Assoc J* 1990;143:9.

26. Yangco VB, Lowe J, Nolen M, Schlepner C, Tan JS, Anthony W. A multicentre trial comparing the efficacy and safety of cefuroxime axetil and cefaclor in pneumonia of adults. *Clin Ther* 1990;12:440-446.
27. Monographie de Ceclor[®], Pendopharm, Division de Pharmascience Inc., N° de contrôle : 153365, Date de rédaction : 20 février 2012.
28. A two-way, single-dose, fasting bioavailability study of cefaclor 500 mg capsules in normal, healthy, non-smoking, male volunteers. Étude terminée le 12 juillet 1994.