

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr** **CECLOR**<sup>MD</sup>

Capsules de céfador USP  
250 mg et 500 mg

Suspension orale de céfador USP  
125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL et 375 mg/5 mL

**Antibiotique**

**PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.**  
6111 Royalmount, Bureau 100  
Montréal (Québec)  
H4P 2T4

**Date de révision :**  
20 février 2012

**N° de contrôle de soumission :153365**

<sup>MD</sup> Marque déposée de Pharmascience inc.

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **CECLOR**<sup>MD</sup>

(Capsules et suspensions orales de céfaclor USP)

250 mg, 500 mg, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml et 375 mg/5 ml

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

### ACTION

Comme tout autre antibiotique  $\beta$ -lactame, le céfaclor doit son activité antibactérienne à sa capacité de se lier et d'inhiber l'action de certaines enzymes synthétiques des parois cellulaires bactériennes, soit les protéines fixatrices de la pénicilline.

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CECLOR<sup>MD</sup> (capsules et suspensions orales de céfaclor) est bien absorbé après une administration orale à des sujets à jeun ou nourris.

L'administration de doses de 250 mg, 500 mg et 1 g chez des sujets à jeun a entraîné des concentrations sériques maximales moyennes d'environ 7, 13 et 23 mg/L, respectivement, dans un délai de 0,5 à 1,0 heure. L'absorption totale est la même que le médicament soit administré avant ou après les repas. Cependant, lorsqu'il est administré après un repas, le pic de la concentration atteint 50 % - 75 % de celui observé lorsque le médicament est administré à des sujets à jeun et est retardée de 0,8 à 1 heure. Environ 25 % du céfaclor se lie au plasma humain.

Dans un délai de 8 heures, 60 % à 85 % du médicament est éliminé sous sa forme inchangée dans l'urine, la plus grande partie étant éliminée dans les 2 premières heures. Au cours de cette période de 8 heures, les concentrations urinaires maximales à la suite de l'administration de doses de 250 mg, 500 mg et 1 g étaient d'environ 600, 900 et 1 900 mg/L, respectivement.

La demi-vie sérique chez les sujets normaux est de 0,6 à 0,9 heures. Chez les patients présentant une fonction rénale réduite, la demi-vie sérique du céfaclor est légèrement prolongée. Chez les patients présentant une absence totale de la fonction rénale, la demi-vie plasmatique de la molécule intacte est de 2,3 à 2,8 heures. Les voies d'élimination chez les patients dont la fonction rénale est considérablement altérée n'ont pas été déterminées. L'hémodialyse réduit la demi-vie de 25 % à 30 %.

Le probénécide administré avec une dose de 500 mg de CECLOR<sup>MD</sup> n'a que légèrement fait augmenter la concentration sérique maximale, de 12,4 à 13,9 mg/L et a diminué les concentrations urinaires tel que prévu. La demi-vie moyenne chez les cinq volontaires à jeun

ayant une fonction rénale normale était de 0,8 heures; le probénécide a prolongé significativement la demi-vie pour atteindre une moyenne de 1,3 heures.

### Études comparatives de biodisponibilité

#### Capsule de Ceclor<sup>MD</sup> :

Une étude comparative de biodisponibilité, à répartition aléatoire, dose unique, double insu, croisée avec double permutation, a été réalisée sur des volontaires mâles à jeun et en santé. Le taux et l'étendue de l'absorption du céfaclor ont été mesurés et comparés à la suite de l'administration d'une dose unique par voie orale (2 capsules de 250 mg) de Ceclor<sup>MD</sup> (formulation originale A) et de Ceclor<sup>MD</sup> (nouvelle formulation B) chez 16 volontaires. Les résultats des données mesurées sont présentés dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Céfaclor (Une dose unique de 500 mg : 2 x 250 mg) À partir de données mesurées/à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (µg•h/mL)	16,3 16,5 (18)	17,8 17,9 (13)	91,4	86,4 – 96,8
ASC <sub>I</sub> (µg•h/mL)	16,9 17,2 (18)	18,4 18,5 (13)	92,0	87,1 – 97,2
C <sub>max</sub> (µg/mL)	13,9 14,4 (28)	16,6 17,1 (24)	83,2	70,2 – 98,7
T <sub>max</sub> § (h)	0,72 (28)	0,78 (42)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	0,59 (16)	0,59 (16)		

\* Ceclor<sup>MD</sup> Formulation B.

† Ceclor<sup>MD</sup> Formulation A.

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) seulement.

### Suspension orale de Ceclor<sup>MD</sup> 125 mg/5 mL :

Une étude comparative de biodisponibilité, à répartition aléatoire, dose unique, double insu, croisée avec double permutation, a été réalisée sur des volontaires mâles à jeun et en santé. Le taux et l'étendue de l'absorption du céfaclor ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose unique par voie orale (15 mL de suspension orale à 125 mg/5 mL) de Ceclor<sup>MD</sup> (formulation originale A) et de Ceclor<sup>MD</sup> (nouvelle formulation B) chez 15 volontaires. Les résultats des données mesurées sont présentés dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Céfaclor (Une dose unique de 375 mg : 15 mL x 125 mg/5 mL) À partir de données mesurées/à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (µg•h/mL)	13,2 13,3 (13)	13,3 13,4 (14)	99	97 – 102
ASC <sub>I</sub> (µg•h/mL)	13,5 13,6 (13)	13,7 13,8 (13)	99	97 – 101
C <sub>max</sub> (µg/mL)	14,5 14,7 (15)	15,6 15,9 (21)	93	84 – 104
T <sub>max</sub> § (h)	0,44 (28)	0,46 (25)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	0,71 (23)	0,73 (23)		

\* Ceclor<sup>MD</sup> Formulation B.

† Ceclor<sup>MD</sup> Formulation A.

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) seulement.

**Suspension orale de Ceclor<sup>MD</sup> 375 mg/5 mL :**

Une étude comparative de biodisponibilité, à répartition aléatoire, dose unique, double insu, croisée avec double permutation, a été réalisée sur des volontaires mâles à jeun et en santé. Le taux et l'étendue de l'absorption du céfaclor ont été mesurés et comparés à la suite de l'administration d'une dose unique par voie orale (5 mL de suspension orale à 375 mg/5 mL) de Ceclor<sup>MD</sup> (formulation originale A) et de Ceclor<sup>MD</sup> (nouvelle formulation B) chez 14 volontaires. Les résultats des données mesurées sont présentés dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Céfaclor (Une dose unique de 375 mg : 5 mL x 375 mg/5 mL) À partir de données mesurées/à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (µg•h/mL)	15,3 15,6 (19)	16,2 16,3 (14)	95	93 – 97
ASC <sub>I</sub> (µg•h/mL)	15,7 15,9 (18)	16,6 16,8 (14)	94	92 – 97
C <sub>max</sub> (µg/mL)	15,6 15,9 (21)	16,5 16,6 (15)	95	86 – 104
T <sub>max</sub> § (h)	0,49 (38)	0,45 (18)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	0,81 (25)	0,89 (34)		

\* Ceclor<sup>MD</sup> Formulation B.† Ceclor<sup>MD</sup> Formulation A.

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) seulement.

## INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

CECLOR<sup>MD</sup> (capsules et suspensions orales de céfador) : peut être utilisé dans le traitement des infections suivantes causées par les bactéries *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylocoques* (notamment les souches coagulase positives, coagulase négatives et productrices de pénicillinase), *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline :

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

Les cultures et les tests de sensibilité appropriés doivent être effectués.

## CONTRE-INDICATIONS

CECLOR<sup>MD</sup> (capsules et suspensions orales de céfador) est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté une hypersensibilité démontrée aux antibiotiques céphalosporines.

## MISES EN GARDE

**AVANT D'AMORCER UN TRAITEMENT AVEC CECLOR<sup>MD</sup> (CAPSULES ET SUSPENSIONS ORALES DE CÉFADOR), ON DOIT SE RENSEIGNER SUR TOUT ANTÉCÉDENT DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ AU CÉFADOR, AUX CÉPHALOSPORINES, AUX PÉNICILLINES OU À D'AUTRES MÉDICAMENTS. SI L'ON PRÉVOIT ADMINISTRER CE PRODUIT À DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE SENSIBILITÉ À LA PÉNICILLINE, FAIRE PREUVE DE PRUDENCE, ÉTANT DONNÉ QU'UNE HYPERSENSIBILITÉ CROISÉE EST CLAIREMENT DOCUMENTÉE, Y COMPRIS UNE ANAPHYLAXIE LIÉE AUX ANTIBIOTIQUES  $\beta$ -LACTAMES.**

Les antibiotiques, y inclus CECLOR<sup>MD</sup>, doivent être administrés avec prudence, et uniquement lorsque cela s'avère nécessaire pour tout patient souffrant d'allergies de tout genre, en particulier aux médicaments.

Comme pour tout nouveau médicament, les patients doivent être suivi attentivement afin que les réactions indésirables ou les manifestations inhabituelles liées à l'idiosyncrasie du médicament puissent être détectées. Si une réaction allergique au CECLOR<sup>MD</sup> survient, le traitement doit être interrompu et le patient doit être traité avec les agents habituels (par ex. épinéphrine, antihistaminiques, amines pressives ou corticostéroïdes).

Des cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés avec pratiquement tous les antibiotiques à large spectre, y compris le céfador; par conséquent, il importe d'en envisager le diagnostic

chez les patients qui présentent une diarrhée associée à l'utilisation d'antibiotiques. Le degré de gravité de ces colites peut varier d'une forme bénigne jusqu'à parfois mortelle. Le traitement avec des antibiotiques à large spectre modifie la flore normale du côlon et peut entraîner la prolifération des clostridiens. Des études démontrent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause primaire de colite associée aux antibiotiques. Les cas de colite pseudomembraneuse de gravité légère répondent habituellement au seul recours à l'interruption du médicament. Dans les cas modérés à graves, le traitement devra inclure une sigmoïdoscopie, des études bactériologiques appropriées et un apport supplémentaire en liquide, en électrolytes et en protéines. Si la colite ne s'améliore pas après l'arrêt du traitement, ou en cas de colite grave, l'administration de vancomycine par voie orale s'avère le choix idéal pour traiter la colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques et causée par la bactérie *C. difficile*. Les autres causes de colite doivent être écartées.

## PRÉCAUTIONS

**Si une réaction allergique au CECLOR<sup>MD</sup> (capsules ou suspensions orales de céfaclor) survient, la médication doit être interrompue et le patient traité de façon adéquate.**

L'innocuité du CECLOR<sup>MD</sup> dans le traitement des infections durant la grossesse n'a pas été établie. Les études sur la reproduction chez le rat n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité.

De petites quantités de céfaclor, pouvant aller jusqu'à 0,21 mg/L, ont été détectées dans le lait maternel après l'administration à la mère d'une dose unique de 500 mg de CECLOR<sup>MD</sup>. L'effet sur les enfants allaités n'est pas connu. Il faut faire preuve de prudence lorsque CECLOR<sup>MD</sup> est administré à une femme qui allaite.

L'utilisation prolongée du CECLOR<sup>MD</sup> peut entraîner la prolifération de microorganismes résistants. Une surveillance attentive du patient est essentielle. Si une surinfection survient au cours du traitement, il faut cesser l'administration de CECLOR<sup>MD</sup> et prendre des mesures appropriées.

On a signalé des résultats positifs directs au test de Coombs lors du traitement par céphalosporines. Lors des analyses hématologiques ou lors des épreuves de compatibilité sanguine, lorsqu'on a recours au test à l'antiglobuline ou au test de Coombs chez un nouveau-né dont la mère a reçu des antibiotiques céphalosporines avant l'accouchement, on doit tenir compte qu'un résultat positif au test Coombs peut être attribuable au médicament.

CECLOR<sup>MD</sup> doit être administré avec prudence en présence d'une fonction rénale nettement altérée. L'ajustement de la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave n'est habituellement pas nécessaire étant donné que la demi-vie du céfaclor en cas d'anurie est de 2,3 à 2,8 heures. L'expérience clinique avec CECLOR<sup>MD</sup> dans de telles conditions est limitée; une observation clinique attentive est par conséquent de mise et des analyses en laboratoire doivent être réalisées.

Chez les patients traités par CECLOR<sup>MD</sup>, une fausse réaction positive lors du dépistage de glucose dans l'urine peut survenir avec l'utilisation de solutions de Benedict ou de Fehling ou

des comprimés Clinitest, mais pas avec l'utilisation de Tes-Tape (bandelettes de test enzymatique pour le glucose, USP).

Dans de rares cas, on a observé un prolongement du temps de prothrombine, avec ou sans saignement clinique, chez les patients recevant en concomitance du CECLOR<sup>MD</sup> et de la warfarine.

Comme pour plusieurs antibiotiques  $\beta$ -lactames, l'élimination rénale du céfaclor est inhibée par le probénécide.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été observés au cours d'essais cliniques menés auprès de 8 346 patients (4 626 adultes et 3 720 enfants âgés de moins de 16 ans) avec le CECLOR<sup>MD</sup> (capsules ou suspensions orales de céfaclor). La plupart de ces effets indésirables étaient bénins et transitoires. Les taux d'incidence étaient inférieurs à 1 pour 100 (moins de 1 %), sauf indication contraire.

**Appareil gastro-intestinal** : L'effet secondaire le plus fréquent a été la diarrhée ( $\leq 1,5$  %). Elle était rarement grave au point de cesser le traitement. Des nausées, des vomissements et une dyspepsie ont été observés. Comme c'est le cas avec certaines autres pénicillines et céphalosporines, une hépatite transitoire et un ictère cholestatique ont été signalés. La colite, y compris des cas rares de colite pseudo-membraneuse, ont été signalées en lien avec ou après l'interruption du traitement par CECLOR<sup>MD</sup>.

**Hypersensibilité** : Des réactions allergiques, telles que l'urticaire et des éruptions morbilliformes (1 %), ont été observées, tout comme un prurit, des éruptions cutanées et des résultats positifs aux tests de Coombs. Ces réactions se sont généralement résorbées à la suite de l'arrêt du traitement. On a également noté des cas d'éosinophilie (2 %), de prurit génital ou de vaginite et, rarement, de thrombocytopénie ou de néphrite interstitielle réversible.

Des cas de réactions du type maladie sérique ont été signalés. Contrairement à la maladie sérique classique, les signes et symptômes des réactions de type maladie sérique causés par le CECLOR<sup>MD</sup> semblent se limiter principalement à des manifestations comme l'érythème polymorphe ou d'autres manifestations cutanées accompagnées par de l'arthrite/arthralgie, avec ou sans fièvre. Les réactions de type maladie sérique semblent découler de l'hypersensibilité et surviennent le plus souvent pendant ou après une seconde (ou subséquente) thérapie avec CECLOR<sup>MD</sup>. De telles réactions ont été signalées plus souvent chez les enfants que chez les adultes avec une fréquence globale allant de 1 sur 200 (0,5 %) lors d'un essai ciblé à 2 sur 8 346 (0,024 %) dans l'ensemble des essais cliniques (avec une incidence chez les enfants participant aux essais cliniques de 0,055 %) et à 1 sur 38 000 (0,003 %) selon les rapports d'événements spontanés. Les signes et symptômes surviennent habituellement quelques jours après le début du traitement et s'atténuent en quelques jours après son arrêt; à l'occasion, ces réactions ont entraîné une hospitalisation, généralement de courte durée (hospitalisation médiane de 2 à 3 jours selon l'évaluation post-commercialisation). Parmi les patients hospitalisés, la gravité des symptômes allaient de légers à graves au moment de l'admission avec une plus grande partie des réactions



graves survenant chez les enfants. Les antihistaminiques et les glucocorticoïdes semblent améliorer la résolution des signes et symptômes. Aucune séquelle grave n'a été signalée.

Des réactions d'hypersensibilité plus graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, l'œdème de Quincke et des réactions anaphylactiques ont rarement été signalés. Les réactions anaphylactiques peuvent être plus fréquentes chez les patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline.

**Système nerveux central :** Des cas d'hyperactivité réversible, de nervosité, d'insomnie, de confusion, d'hypertonie, des céphalées, des étourdissements ou de somnolence ont rarement été signalés.

**Génito-urinaires :** Des candidoses vaginales et des vaginites ont été observées avec le CECLOR<sup>MD</sup> ( $\leq 1\%$ ).

**Autres :** Des anomalies transitoires dans les résultats des tests de laboratoire cliniques ont été signalées. Bien que l'étiologie de ces anomalies soit incertaine, elles sont énumérées ci-dessous à titre de renseignements pouvant servir d'avertissement au médecin.

**Hépatiques :** On a noté de légères élévations d'AST, d'ALT ou des phosphatases alcalines.

**Hématopoïétiques :** Une lymphocytose transitoire, une leucopénie, une éosinophilie et, plus rarement, une anémie hémolytique, une anémie aplasique, une agranulocytose et une neutropénie réversible d'importance clinique possible ont été observées.

De cas rares de prolongement du temps de prothrombine, avec ou sans saignement clinique, ont été signalés chez les patients prenant en concomitance du CECLOR<sup>MD</sup> et de la warfarine.

**Rénaux :** On a noté une élévation légère et transitoire des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique ou encore des résultats anormaux lors de l'analyse d'urine avec l'utilisation du CECLOR<sup>MD</sup>.

En plus des effets indésirables énumérés ci-dessus, une dysfonction rénale et une néphropathie toxique ont été signalées chez des patients traités par des  $\beta$ -lactamines.

Plusieurs antibiotiques  $\beta$ -lactames ont été associés au déclenchement de convulsions, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale lorsque les doses n'avaient pas été diminuées. Il faut cesser le traitement si des convulsions surviennent à la suite de l'administration de ces médicaments. Des anticonvulsivants peuvent être administrés si cela est indiqué sur le plan clinique.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

**Signes et symptômes :** Les symptômes toxiques découlant d'un surdosage de CECLOR<sup>MD</sup> peuvent inclure des nausées, vomissements, malaises épigastriques et diarrhée. La gravité du malaise épigastrique et de la diarrhée est liée à la dose. Si d'autres symptômes sont présents, il

est probable qu'ils soient secondaires à une maladie sous-jacente, à une réaction allergique ou aux effets d'une autre intoxication.

**Traitement** : Pour traiter une surdose, envisager la possibilité d'une surdose médicamenteuse multiple, d'une interaction entre des médicaments ou d'une pharmacocinétique inhabituelle chez le patient. Une décontamination gastro-intestinale ne sera pas nécessaire à moins que le patient n'ait ingéré 5 fois la dose normale de céfclor.

Protéger les voies respiratoires du patient et maintenir la ventilation et la perfusion. Surveiller minutieusement les signes vitaux du patient ainsi que ses gaz sanguins, ses électrolytes sériques, etc. et les maintenir à l'intérieur des limites acceptables. L'absorption des médicaments dans le tractus gastro-intestinal peut être diminuée en administrant du charbon activé, qui, dans de nombreux cas, est plus efficace que des vomissements ou un lavage; considérez le charbon plutôt qu'une vidange gastrique, ou en plus de celle-ci. Des doses répétées de charbon peuvent, au fil du temps, accélérer l'élimination de certains médicaments qui ont été absorbés. Protéger les voies respiratoires du patient lors de la vidange gastrique ou de l'utilisation de charbon.

La diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion sur charbon n'ont pas été établies comme étant efficaces lors d'un surdosage de CECLOR<sup>MD</sup>.

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CECLOR<sup>MD</sup> (capsules et suspensions orales de céfaclor) est administré par voie orale. CECLOR<sup>MD</sup> est administré sans égard aux repas.

**Adultes :** La dose habituelle pour un adulte est de 250 mg toutes les 8 à 12 heures. Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires pour les infections plus graves ou celles causées par des organismes moins sensibles. La dose maximale recommandée est de 2 g par jour, bien que des doses de 4 g par jour aient été administrées en toute sécurité pendant 28 jours.

Pour les infections des voies respiratoires inférieures, la dose doit être administrée 3 fois par jour.

Pour les infections cutanées et des tissus mous, une dose de 250 mg est administrée 2 ou 3 fois par jour.

**Enfants :** La dose habituelle quotidienne recommandée pour les enfants est de 20 mg/kg/jour en doses fractionnées toutes les 8 à 12 heures. Pour le traitement de la pharyngite streptococcique ou de l'amygdalite et des infections des tissus mous, la dose quotidienne totale peut être divisée et administrée toutes les 12 heures.

Pour le traitement des infections plus graves, de l'otite moyenne et pour les infections causées par des organismes moins sensibles, une dose de 40 mg/kg/jour, allant jusqu'à 1 g par jour, est recommandée.

Pour le traitement de l'otite moyenne, la dose quotidienne totale peut être divisée et administrée toutes les 12 heures. Pour le traitement des infections des voies respiratoires inférieures, la dose quotidienne totale devrait être divisée et administrée 3 fois par jour.

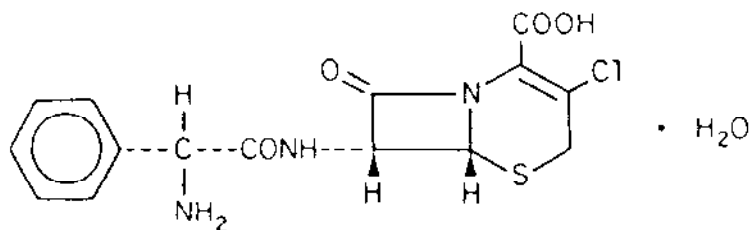
Pour le traitement des infections streptococciques  $\beta$ -hémolytiques, une dose thérapeutique de CECLOR<sup>MD</sup> doit être administrée pendant au moins 10 jours. La plupart des études cliniques ont été réalisées avec un traitement d'une durée comprise entre 5 et 14 jours.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique :

Nom commercial : CECLOR<sup>MD</sup>  
Nom propre : Céfaclor  
Nom chimique : 3-chloro-7-D-(2-phénylglycinamido)-3-cephem-4-acide  
carboxylique monohydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S·H<sub>2</sub>O

Masse moléculaire : 385,8

Description : Le céfACLOR est une poudre cristalline inodore, blanc à blanc cassé légèrement soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool et le chloroforme. Son pH varie entre 3 et 4, mesuré par potentiométrie avec une solution aqueuse saturée.

**Composition :**

Les capsules de CECLOR<sup>MD</sup> de 250 mg et de 500 mg contiennent également de la croscarmellose sodique, du dioxyde de silicium colloïdal et de l'acide stéarique. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, dioxyde de silice, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane, AD&C bleu n°1, AD&C jaune n°6, D&C rouge n°28, oxyde de fer jaune (500 mg seulement) et oxyde de fer noir (500 mg seulement).

CECLOR<sup>MD</sup> pour suspension orale contient également un arôme artificiel de fraise, de la carboxyméthylcellulose sodique, de l'acide citrique anhydre, du dioxyde de silice colloïdal, du AD&C rouge n°40, de la maltodextrine, du polydiméthylsiloxane, du laurylsulfate de sodium, du saccharose, de l'eau et de la gomme de xanthane.

**Stabilité et recommandations d'entreposage :**

Conserver les capsules et la poudre pour suspensions orales de CECLOR<sup>MD</sup> à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Les suspensions orales doivent être réfrigérées et utilisées dans les 14 jours suivant la reconstitution. Bien agiter avant l'utilisation. Conserver le récipient bien fermé.

**DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

CECLOR<sup>MD</sup> 250 mg

Chaque capsule opaque violette et blanche contient 250 mg de céfaclor : disponible en bouteilles de 100 et 500 capsules.

CECLOR<sup>MD</sup> 500 mg

Chaque capsule opaque violette et grise contient 500 mg de céfaclor : disponible en bouteilles de 100, 250 et 500 capsules.

CECLOR<sup>MD</sup> 125 mg pour suspension orale, 125 mg/5 mL

Reconstituer en ajoutant 78 ml d'eau à chaque bouteille de 100 ml, ou 117 ml à chaque bouteille de 150 ml en deux parties. Bien agiter après chaque ajout. Chaque dose de 5 ml de la suspension à saveur de fraise contient 125 mg de céfaclor.

Disponible en bouteilles de 100 ml et de 150 ml

CECLOR<sup>MD</sup> 250 mg pour suspension orale, 250 mg/5 mL

Reconstituer en ajoutant 76 ml d'eau à chaque bouteille de 100 ml, ou 114 ml à chaque bouteille de 150 ml en deux parties. Bien agiter après chaque ajout. Chaque dose de 5 ml de la suspension à saveur de fraise contient 250 mg de céfaclor.

Disponible en bouteille de 100 ml et de 150 ml

CECLOR<sup>MD</sup> 375 mg pour suspension orale, 375 mg/5 mL

Reconstituer en ajoutant 53 ml d'eau à chaque bouteille de 70 ml, ou 75 ml à chaque bouteille de 100 ml en deux parties. Bien agiter après chaque ajout. Chaque dose de 5 ml de la suspension à saveur de fraise contient 375 mg de céfaclor.

Disponible en bouteilles de 70 ml et de 100 ml

## MICROBIOLOGIE

Le tableau suivant illustre le spectre d'activité antibactérienne du céfador.

**Tableau 1** : Sensibilité *in vitro* au céfador des isolats cliniques.

ORGANISME	NOMBRE 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>Staph. 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> (résistant à l'ampicilline)	31	81	100					
(sensible à l'ampicilline)	44	93	100					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	79	100						
<i>Neisseria meningitidis</i>	7	100						
<i>Salmonella sp.</i>	65	78	92	94	97	97	97	97
<i>Shigella sp.</i>	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 sp. (autre)</i>	42	50	52	60	67	71	76	86
<i>Clostridium sp.</i>	7		14	43	86	100		
<i>Eubacterium sp.</i>	22	45	55	82	82	91	100	
<i>Peptococcus sp.</i>	57	61	72	77	82	89	96	100
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	27	37	56	59	67	74	85	89

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

En plus du spectre d'activité ci-dessus, le céfaclor a également démontré une activité à la fois contre les souches de *Moraxella catarrhalis*  $\beta$ -lactamase négative et  $\beta$ -lactamase positive.

Le tableau suivant énumère un certain nombre d'études qui démontrent l'activité du céfaclor contre les souches de *M. catarrhalis* et de *H. influenzae*  $\beta$ -lactamase négative et  $\beta$ -lactamase positive.

**Tableau 2 :**

	Nombre de souches	Limites (mg/L)	CMI 90
<i>M. catarrhalis</i> $\beta$ -lactamase négative	191	$\leq 0,25 - 4,0$	0,5
$\beta$ -lactamase positive	175	$\leq 0,25 - 16,0$	2,0
<i>H. influenzae</i> $\beta$ -lactamase négative	1 209	0,06 – 16,0	4,0
$\beta$ -lactamase positive	479	0,50 – 32,0	4,0

Remarque : Le céfaclor ne présente aucune activité contre le *Pseudomonas* sp. ni contre la plupart des souches d'*entérocoques*, d'*Enterobacter* sp., *Proteus* et *Serratia* indole-positives. Certaines souches rares de *staphylocoques* sont résistantes au céfaclor. Lors des tests *in vitro*, les *staphylocoques* ont présenté une résistance croisée entre le céfaclor et les antibiotiques de type méthicilline.

### Études de sensibilité

**Méthodes de diffusion :** Pour l'évaluation de la sensibilité bactérienne au céfaclor, une procédure normalisée à l'aide de disques de 30  $\mu$ g de céfaclor est considérée comme appropriée (voir la référence N° 14). Les résultats des épreuves de sensibilité effectuées avec un seul disque standardisé de 30  $\mu$ g de céfaclor devraient être interprétés selon les critères suivants :

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
$\geq 18$	Sensible (S)
15-17	Intermédiaire (I)
$\leq 14$	Résistant (R)

Une valeur « sensible » indique que l'agent pathogène sera vraisemblablement inhibé à des concentrations sanguines du composé antimicrobien habituellement atteignable. Une valeur « intermédiaire » indique que le résultat devrait être considéré comme équivoque; si le microorganisme n'est pas entièrement sensible à d'autres médicaments admissibles en clinique, l'épreuve de sensibilité devrait être répétée. Cette catégorie suppose l'applicabilité clinique possible dans les sites de l'organisme où le médicament est physiologiquement concentré ou dans des situations où une dose élevée du médicament peut être utilisée. Cette catégorie offre également une zone tampon qui empêche que les facteurs techniques minimales et non contrôlés causent des écarts importants dans l'interprétation des résultats. Une valeur « résistant » indique que les concentrations d'antibiotique que l'on peut normalement obtenir dans le sang ne seront probablement pas inhibitrices; il faut donc choisir un autre traitement. Les procédures normalisées utilisées pour les épreuves de sensibilité exigent le recours à de microorganismes

témoins de laboratoire. Le disque de céfador de 30 µg devrait fournir les diamètres de zones pour les souches suivantes lors des tests de contrôle de la qualité :

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

La bactérie *H. influenzae* devrait être testée sur un milieu de culture Haemophilus (HTM) avec un disque de céfador de 30 µg selon les critères d'interprétation suivants :

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

L'utilisation de la souche d'*H. influenzae* ATCC 49766 (sur un milieu de culture HTM) en tant qu'organisme de contrôle devrait donner une zone d'un diamètre de 25 à 31 mm avec un disque de 30 µg de céfador.

**Tests de sensibilité avec dilution :** Les méthodes quantitatives qui sont utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) permettent également de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Les méthodes de dilution normalisées (bouillon, gélose ou microdilution) à partir de la poudre de céfador devraient être interprétées selon les critères suivants (voir la référence N° 15).

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

La poudre de céfador standard devrait donner les valeurs de CMI suivantes avec les souches de contrôle de la qualité lors de test de laboratoire :

Microorganisme	Limites de 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

L'analyse de la bactérie *H. influenzae* sur milieu de test d'identification d'haemophilus (MTH) doit respecter les critères de CMI énumérées ci-dessus. On devrait obtenir les limites de CMI ci-dessous avec la poudre de céfador pour les microorganismes témoins suivants :

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



## PHARMACOLOGIE

**Chez l'animal :** Le céfaclor a été absorbé sous forme intacte par le tractus gastro-intestinal des rats, des souris et des chiens. L'antibiotique a été éliminé sous forme inchangée dans l'urine des rongeurs, mais, chez le chien, une partie beaucoup plus faible de la dose administrée a été éliminée sous forme de médicament inchangé.

Lors de tests d'élimination du médicament menés sur des rats, le pourcentage de céfaclor inchangé, déterminé par essai microbiologique, était de 38,6 % après 2 heures, de 53,5 % après 6 heures et de 54,5 % après 24 heures. Chez le chien, la récupération du céfaclor sous sa forme inchangée était considérablement inférieure; 15 % après 2 heures, 21 % après 6 heures et 21,5 % après 24 heures.

Les concentrations de radiocarbone et d'antibiotiques sous sa forme inchangée ont été déterminées dans les différents tissus et liquides corporels de chiens 90 minutes après une dose orale unique de 46 µmol/kg de céfaclor radioactif. Le tableau 3 donne les concentrations de radiocarbone et de céfaclor inchangé marquées dans les différents tissus et liquides corporels.

**Tableau 3 :** Concentrations totales de radiocarbone ( $^{14}\text{C}$ ) et de céfaclor inchangé dans les tissus et les liquides corporels chez le chien après l'administration orale d'une dose unique de céfaclor marqué ( $^{14}\text{C}$ ) (46 µmol/kg).

Tissus ou liquides corporels	Concentrations de radiocarbone (équivalents en µg céfaclor/g)	Antibiotique inchangé (mg/mL)
Sang	9,1	10,0
Foie	31,9	ND
Rein	138,7	ND
Rate	4,4	ND
Glande surrénale	5,3	ND
Moelle osseuse	4,1	ND
Os solide	9,3	ND
Urine	2 082,0	1 275,0
Bile	127,3	25,0
Liquide synovial	14,9	8,9
Liquide céphalorachidien	0,2	0,3
Humeur aqueuse	0,7	0,8

Remarque : ND = Non déterminé

Les seuls tissus ayant des concentrations de radiocarbone significativement supérieures à ceux retrouvés dans le sang étaient le foie et le rein. L'os solide possédait cependant des concentrations de radiocarbone comparables à celles trouvées dans le sang. Des concentrations élevées de radiocarbone et d'antibiotique inchangé ont été décelées dans l'urine. La bile n'était pas une voie d'élimination importante pour le radiocarbone et l'antibiotique inchangé. Parmi les liquides examinés autres que l'urine et la bile, seul le liquide synovial possédait des concentrations comparables à celles présentes dans le sang.

### Chez l'humain :

#### **CECLOR<sup>MD</sup> (capsules et suspensions orales de céfador) :**

CECLOR<sup>MD</sup> est bien absorbé après une administration par voie orale, qu'il soit pris après un repas ou avant (à jeun). Chez les sujets à jeun, des concentrations sériques maximales moyennes d'environ 7, 13 et 23 mg/L ont été obtenues 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 retardé l'absorption de 0,8 à 1 heure et a abaissé les concentrations sériques maximales de 25 à 50 %, sans toutefois modifier la quantité totale de céfador absorbé (tableau 4). Environ 25 % du céfador se fixe au plasma humain.

**Tableau 4 :** Variables de biodisponibilité moyennes pour le CECLOR<sup>MD</sup> administré à 9 volontaires adultes en santé de sexe masculin nourris et à jeun\*.

Paramètre	(A) NOURRI	(B) À JEUN	Statistiques
C <sub>max</sub> (mg/L)	11,32 (2,65)**	16,63 (4,56)	B > A
T <sub>max</sub> (heures)	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 ayant reçu une dose unique de 500 mg de CECLOR<sup>MD</sup> en capsules nourri ou à jeun depuis la veille.

\*\* Les chiffres entre parenthèses représentent (±) l'écart-type.

Environ 60 % à 85 % du médicament est éliminé sous forme inchangée dans l'urine dans les 8 heures. De 38 à 54 % ont été décelés dans l'urine au cours des 2 premières heures. Les concentrations urinaires de médicament inchangé après des doses de 250 mg, 500 mg et 1 g étaient environ de 600, 900 et 1 900 mg/L respectivement, 2 heures après une administration orale.

La demi-vie sérique moyenne du céfador chez les volontaires adultes normaux qui a été déterminée par plusieurs chercheurs en utilisant diverses méthodes variait entre 0,6 et 0,9 heures. Selon une étude, après une administration pendant une semaine de doses de 250 mg ou 500 mg quatre fois par jour, les demi-vies étaient de 0,77 et 0,75 heures, respectivement. Aucune preuve d'accumulation n'a été démontrée lors des études à doses multiples.

La pharmacocinétique du CECLOR<sup>MD</sup> chez les enfants dans des conditions nourris et à jeun est illustrée dans le tableau 5. Les concentrations plasmatiques maximales de céfaclor sont légèrement plus élevées chez les sujets à jeun par rapport aux sujets nourris. La biodisponibilité du CECLOR<sup>MD</sup> n'est pas sensiblement affectée par la présence d'aliments dans l'estomac (ASC de respectivement 18 vs 20 mg•h/L pour les patients nourris et à jeun).

**Tableau 5 :** Variables de biodisponibilité moyennes pour le CECLOR<sup>MD</sup> administré à 24 patients pédiatriques externes nourris et à jeun<sup>13\*</sup>.

Paramètre	NOURRI (n = 14, âge moyen de 14 mois)	À JEUN (n = 10, âge moyen de 21 mois)	Statistiques
Concentration sérique après 30 minutes (mg/L)	10,9 (1,5)**	13,1 (1,8)	Non significatif
Concentration sérique après 6 heures (mg/L)	0,2 (0,04)	0,06 (0,04)	Non significatif
ASC (0 à 6 h) (mg•h/L)	18	20	Non significatif

\* Les patients âgés de 4 à 63 mois ont reçu 3 ou 4 doses de 15 mg/kg de la suspension orale de CECLOR<sup>MD</sup> soit avec du lait, soit à jeun 2 heures avant et après l'administration. Des échantillons de sérum ont été prélevés après 30 minutes puis à toutes les heures pendant 6 heures.

\*\* Les valeurs entre parenthèses représentent ( $\pm$ ) les erreurs types de la moyenne.

Le probénécide administré avec une dose de 500 mg de CECLOR<sup>MD</sup> chez des volontaires adultes de sexe masculin à jeun a fait augmenter légèrement la concentration sérique maximale en la faisant passer de 12,4 à 13,9 mg/L, et les concentrations urinaires ont été diminuées de façon prévisible. La demi-vie moyenne parmi les cinq volontaires adultes de sexe masculin à jeun ayant une fonction rénale normale était de 0,8 heures; le probénécide prolonge significativement la demi-vie jusqu'à une moyenne de 1,3 heures.

**Données pharmacocinétiques dans les cas d'insuffisance rénale :** Les concentrations plasmatiques et urinaires de céfaclor ont été mesurées chez des sujets adultes normaux et chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale.

Dans une étude sur des volontaires adultes de sexe masculin et en santé ayant une fonction rénale normale, la concentration plasmatique maximale moyenne atteinte était de 12,4 mg/L après l'ingestion de 500 mg de CECLOR<sup>MD</sup> à jeun (tableau 6). La concentration urinaire moyenne était de 1 533 mg/L et environ 50 % de la dose a été éliminée en 4 heures.

Ces observations ont été comparées avec celles faites sur sept patients avec des clairances de la créatinine allant de 6,8 à 37,7 mL/min et ayant reçu 500 mg de CECLOR<sup>MD</sup> à jeun. Les concentrations plasmatiques maximales ont varié de 12,1 à 23,2 mg/L (tableau 6) et ont généralement été retardées de 2 à 4 heures après l'administration. En raison d'une grave altération de la fonction rénale, des taux élevés de céfaclor demeuraient dans les prélèvements d'urine après 6 heures et allaient de 67 à 847 mg/L. La demi-vie plasmatique a donc été prolongée chez ces patients avec un T<sub>1/2</sub> variant de 1,5 à 3,5 heures. Quatre études de la

pharmacocinétique du céfaclor chez des patients dans un état d'insuffisance rénale complète ont déterminé que la demi-vie moyenne de la molécule intacte variait de 2,3 à 2,8 heures.

**Tableau 6 :** La pharmacocinétique du céfaclor chez des volontaires normaux et des patients hospitalisés présentant une insuffisance rénale et recevant des doses de 500 mg de CECLOR<sup>MD</sup> en capsules à jeun.

Fonction rénale	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Concentration plasmatique maximale (mg/L)	Temps pour atteindre la concentration max. (h)	Concentration urinaire (mg/mL)*	Demi-vie plasmatique (h)
Normal (5 sujets masculins adultes)	107	12,4 ± 1,3**	0,5-1	1 533 ± 391**	0,8 ± 0,1**
Insuffisant***	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
Anéphriques <sup>21</sup> (4 études) <sup>†</sup>	0,0	24	0,5 – 4		2,3 – 2,8

\* Collecte de l'urine pendant 6 heures dans les cas d'insuffisance rénale et pendant 4 heures pour les patients avec une fonction rénale normale.

\*\* Moyenne ± l'erreur type.

\*\*\* Valeurs individuelles chez sept patients.

† > 40 patients au total.

**Effet de l'hémodialyse :** Chez les patients adultes atteints de néphropathie stable et en phase terminale dont la clairance de la créatinine était inférieure à 5 mL/min, une dose unique de 1 g de CECLOR<sup>MD</sup> a produit une concentration sérique maximale moyenne de 48,3 ± 19,8 mg/L. La demi-vie moyenne était de 2,3 ± 0,3 heures et l'hémodialyse a diminué cette valeur de 25 à 30 %. Seulement environ un tiers (340 mg) du médicament administré a été récupéré dans le dialysat. Des doses multiples de 500 mg toutes les 6 heures entre les séances d'hémodialyse ont produit une concentration sérique moyenne sur 4 heures de 16 mg/L et une concentration minimale moyenne de 10,6 mg/L. Il n'y a eu aucun signe d'accumulation du médicament.

**Concentrations dans les liquides corporels :** La répartition du céfaclor dans les liquides corporels à la suite de l'administration d'une dose thérapeutique de CECLOR<sup>MD</sup> a été déterminée par plusieurs chercheurs. Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7 :** Concentrations du céfaclor dans les liquides corporels suivant l'administration de CECLOR<sup>MD</sup>.

Liquide	Concentration du céfaclor (mg/L)	Concentration sérique correspondante (mg/L)	Dose
Liquide interstitiel*	1 h : 0,625 – 0,74 2 h : 0,625 – 1,7 3 h : 0,625 – 1,1 4 h : 0,625 – 0,94	0,625 – 8,5 2,6 – 6,4 1,1 – 3,95 0,625 – 2,9	500 mg
	1 h : 0,625 – 2,4 2 h : 1,45 – 3,3 3 h : 0,98 – 2,4 4 h : 0,625 – 1,0	4,9 – 21,0 7,8 – 13,6 1,55 – 8,8 0,625 – 2,4	1 g
Commentaires – Les valeurs données sont les limites chez 6 volontaires. Procédure : Test de la fenêtre cutanée.			
Aspirat de l'oreille moyenne**	0,01 – 5,0	Non effectué	14 mg/kg
Commentaires – L'ensemble des 25 patients étaient des enfants présentant une otite moyenne aiguë.			
Salive***	2 h : 1,4 – 1,7 4 h : 0,6 – 0,9 6 h : 0,2 – 0,3	1,2 – 7,8 <sup>†</sup> 0,1 – 2,1 0,0 – 0,5	15 mg/kg
	Commentaire – Les sujets étaient 14 patients pédiatriques externes atteints d'impétigo, d'une pharyngite ou d'une otite moyenne.		
	Expectoration****	1 h : 0,29 2 h : 0,28 3 h : 0,36	8,7 6,2 4,5
	1 h : 0,37 2 h : 0,42 3 h : 0,30	7,5 8,1 4,3	Le troisième jour, 500 mg 4 fois par jour
Commentaire – Valeurs moyennes chez 15 adultes atteints d'un carcinome bronchique et d'une bronchite ou d'une pneumonie secondaire.			

\* une dose unique de capsules de CECLOR<sup>MD</sup> administrée à des sujets à jeun.

\*\* 3 doses de 14 mg/kg/dose d'une suspension orale de CECLOR<sup>MD</sup> administrées sans égard à la prise de nourriture.

\*\*\* une dose unique de 15 mg/kg d'une suspension orale de CECLOR<sup>MD</sup> administrée à des sujets à jeun.

\*\*\*\* une dose unique de 500 mg sous la forme de capsules de CECLOR<sup>MD</sup> administrées une heure après un petit déjeuner standard.

† Les valeurs représentent les limites moyennes chez 14 patients pédiatriques ayant reçu du céfaclor et du lait de façon concomitante.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aigüe :

Les effets des doses orales uniques de céfaclor ont été examinés chez les deux sexes des espèces suivantes : Souris Harlan ICR âgées de 3 à 4 semaines, rats Harlan Wistar âgés de 4 à 5 semaines, chiens beagle (adultes) et singes rhésus adultes. Les souris et les rats ont également reçu du céfaclor par voie intra-péritonéale. Des études ont également été menées pour étudier la toxicité aigüe (p.o.) du céfaclor chez les rats nouveau-nés non sevrés (3 à 4 jours post-partum) et chez les rats sevrés (âgés de 3 à 4 semaines). Les rongeurs et les singes ont reçu le céfaclor sous forme de suspension dans un excipient aqueux contenant de 5 à 10 % (p/v) d'acacia. Les chiens ont reçu le céfaclor sous la forme de capsules.

Les animaux ont reçu le médicament et ont été observés pour déceler tout signe de toxicité pendant 7 jours (singes, rats nouveau-nés et rats sevrés) ou pendant 14 jours (rongeurs et chiens adultes).

**TABLEAU 8 :** Toxicité aigüe du céfaclor chez les animaux de laboratoire

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL <sub>50</sub> ± erreur type (g/kg)
Souris	p.o.	M, F	10,0
Rat			
Adulte	p.o.	M, F	10,0
Animal sevré	p.o.	M, F	DL <sub>0</sub> 5,0
Nouveau-né	p.o.	M, F	DL <sub>0</sub> 3,0
Souris	i.p.	M	1,50 ± 0,14
		F	1,26 ± 0,13
Rat	i.p.	M	1,57 ± 0,13
		F	2,07 ± 0,12
Chien	p.o.	M, F	DL <sub>0</sub> 1,0*
Singe (rhésus)	p.o.	M, F	DL <sub>0</sub> 1,0**

\* Vomissements.

\*\* Diarrhée et/ou selles molles pendant les 3 premiers jours.

Un rat mâle sevré ayant reçu 5 g/kg a présenté des signes de toxicité se manifestant par une faiblesse dans les pattes avant et arrière. Les chiens ayant reçu des doses orales uniques de 500 mg/kg ont vomi une à deux heures après l'administration, mais n'ont présenté aucun autre effet indésirable. Les singes rhésus ayant reçu des doses orales uniques de 861 ou 1 000 mg/kg n'ont montré aucun signe de toxicité, sauf une diarrhée passagère et/ou des selles molles au cours des trois premiers jours d'observation. Une souris mâle est décédée un jour après l'administration d'une seule injection intra-péritonéale de 3 650 mg/kg.

**Toxicité subaigüe :**

Les résultats d'un test de toxicité subaigüe au cours duquel des rats ont été nourris avec des mélanges alimentaires contenant 0,25 %, 0,50 % ou 1,00 % de céfador (c.-à-d. des doses quotidiennes approximatives de 230, 460 ou 950 mg/kg, respectivement) sont résumés dans le tableau 9. Tous les rats traités avec du céfador ont survécu. Cinq rats mâles nourris avec le régime 0,50 % et deux mâles nourris avec le régime 1,00 % ont produit des selles molles tous les jours pendant les deux dernières semaines du test. Les résultats de l'autopsie des rats traités avec le céfador ont été limités à une dilatation du cæcum chez les animaux maintenus sur le mélange alimentaire 0,50 % et 1,00 %. Aucun autre paramètre examiné n'a été affecté par le céfador.

**Tableau 9 :** Analyse de la toxicité subaigüe du céfador par voie orale chez les rats Harlan Wistar (N = 10/sexe/dose pendant 27 à 28 jours)

(p/p) du régime	0	0,25 %	0,50 %	1,00 %
Dose moyenne quotidienne approximative (mg/kg)	0	230	460	950
Survie :	Aucune mort liée au traitement			
Poids corporel final : (en % du contrôle)	101	102	103	106
Observations :	Présence de selles molles pendant les 2 dernières semaines de la période du test chez les mâles nourris avec les régimes 0,50 % ou 1,00 %.			
Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été signalé pour les paramètres hématologiques et de chimie clinique ou le poids des organes.				
Pathologie	Hypertrophie caecale			

Les chiens ont reçu des doses quotidiennes de céfador de 50, 100, ou 200 mg/kg et ont survécu à une période d'essai de trente jours. Aucun signe évident de toxicité due au traitement n'a été observé. Les analyses d'urine, le poids des organes, les paramètres de chimie clinique et les paramètres pathologiques utilisés pour évaluer l'innocuité de cette céphalosporine n'ont pas été affectés par le traitement au céfador. Une diminution de la concentration de l'hémoglobine sanguine de 4 g/100 mL a été observée chez les chiens mâles recevant une dose de 200 mg/kg 2 semaines après le début de l'administration, mais celle-ci est revenue à des valeurs normales lorsque mesurée à la fin de la quatrième semaine du traitement. Tous les autres paramètres hématologiques chez ces animaux et les autres animaux traités se trouvaient dans les limites normales.

**Toxicité chronique :**

Des études de toxicité chronique d'environ un an ont été menées afin d'examiner les effets du traitement quotidien par voie orale de céfador chez le rat et le chien. Les rats (15/sexe/dose) ont bien toléré pendant une année des doses alimentaires de céfador équivalentes à des doses quotidiennes moyennes de 160, 330, ou 665 mg/kg sans aucun décès lié au traitement. Les rats traités ont présenté de légères diminutions du poids corporel final.

Tous les chiens (2/sexe/dose) ayant reçu des doses orales quotidiennes de céfacloxacil de 100, 200 ou 400 mg/kg pendant un an ont survécu au traitement. Les animaux traités ont produit des selles molles pendant environ 60 % de la période de l'étude. Un des chiens recevant la dose la plus élevée a développé une thrombocytopénie modérée et réversible. Aucun des autres paramètres analysés n'a indiqué d'effet lié au traitement.

#### **Études sur la fertilité et la reproduction :**

La fertilité et la performance de reproduction des rats femelles n'ont pas été affectées par les mélanges alimentaires contenant 0 %, 0,5 % ou 1 % de céfacloxacil au cours de toutes les étapes du cycle de reproduction.

#### **Études périnatale et postnatale :**

L'administration par voie orale (gavage) de céfacloxacil à des rates gravides à des doses de 500 ou 1 000 mg/kg pendant 14 jours de gestation jusqu'au jour 20 post-partum n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction des femelles ni sur la survie de la progéniture. La progéniture de femelles traitées était légèrement plus petite que la progéniture témoin durant la première semaine suivant la parturition. Aucune anomalie externe ou interne n'a été constatée chez la progéniture.

#### **Études de tératologie :**

L'administration quotidienne par voie orale (gavage) de doses de 250, 500 ou 100 mg/kg de céfacloxacil à des rats et à des souris en gestation au cours de la période d'organogenèse n'a produit aucun effet tératogène.

L'intolérance au traitement oral par céfacloxacil (500 mg/kg/jour) des lapines gravides, a fait en sorte que cette espèce n'a pas été utilisée pour des études de tératologie.



## BIBLIOGRAPHIE

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 amoxicillin 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.
6. Hyslop DL. Cefaclor safety profile: a ten-year review. *Clin. Ther.* 1988;11:83-94.
7. 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.
8. 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.
9. Kammer RB and Short LJ. Cefaclor - Summary of clinical experience. *Postgrad. Med. J.* 1979;55(Supplement No. 4):93-99.
10. 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.
11. 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.
12. McCracken GH, Ginsburg CM, Clahsen JC and Thomas ML. Pharmacokinetics of cefaclor in infants and children. *J. Antimicrobial Chemother.* 1978; 4: 515-521.

13. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): M2-A5, Performance Standards For Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Fifth Edition. Villanova, PA; December 1993.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Preston DA. Summary of laboratory studies on the antibacterial activity of cefaclor. *Postgrad. Med. J.* 1979; 55(Supplement No. 4):22-29.
18. 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.
19. 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  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38:1678-1680.
20. 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.
21. Smialowicz CR. Clinical and bacteriological evaluation of cefaclor and tetracycline in acute episodes of bacterial bronchitis. *Clin. Ther.* 1982; 5(2):113-119.
22. 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.
23. Tarpay M, Marks MI, Hopkins C, Ng K, and San Joaquin, Venusto H. Cefaclor therapy twice daily for acute otitis media. *Am. J. Dis. Child* 1982; 136:33-35.
24. 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.
25. 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.