

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT****APO-CEFACLOR**

**Capsules de céfACLOR USP  
250 et 500 mg**

**CéfACLOR en suspension orale USP  
125 mg, 250 mg et 375 mg/5 mL**

**ANTIBIOTIQUE**

**APOTEX INC.  
150, Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9**

*Numéro de contrôle de la présentation : 214441*

**DATE DE RÉVISION :**

21 novembre 2018

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

APO-CEFACLOR

Capsules de céfaclor USP

250 et 500 mg

Céfaclor en suspension orale USP

125, 250 et 375 mg/5 mL

## **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antibiotique

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Comme celle des autres antibiotiques 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.

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 maximales moyennes d'environ 7, 13 et 23 mg/L respectivement 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 au plasma humain dans une proportion d'environ 25 %.

En l'espace de 8 heures, 60 % à 85 % du médicament sont excrétés tels quels 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 1 900 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. Les voies d'élimination chez les patients souffrant d'insuffisance rénale marquée n'ont pas été déterminées. 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 allongée à la valeur significative de 1,3 heure en moyenne.

#### Biodisponibilité comparative

Trois études de biodisponibilité comparative ont été menées chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé – une utilisait les capsules et les deux autres, la suspension orale. La vitesse et le degré d'absorption du céfACLOR ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 500 mg (deux capsules de 250 mg) ou d'une dose de 375 mg (15 mL x 125 mg/5 mL ou 5 mL x 375 mg/5 mL) d'APO-CEFACLOR ou de CECLOR. Les résultats des données d'observation sont résumés ci-dessous :

APO-CEFACLOR en capsules

<u>Paramètre</u>	<u>Moyenne géométrique/ moyenne arithmétique (CV %)</u>		<u>Rapport des moyennes (%)</u>
	<u>APO-CEFACLOR</u>	<u>CECLOR*</u>	
ASC <sub>T</sub> (µg•h/mL)	16,3 16,5 (18)	17,8 17,9 (13)	91,4
ASC <sub>I</sub> (µg•h/mL)	16,9 17,2 (18)	18,4 18,5 (13)	92,0
C <sub>max</sub> (µg/mL)	13,9 14,4 (28)	16,6 17,1 (24)	83,2
T <sub>max</sub> (h)	0,72 (28)	0,78 (42)	-
t <sub>½</sub> (h)	0,59 (16)	0,59 (16)	-

Les paramètres T<sub>max</sub> et t<sub>½</sub> sont présentés sous forme de moyenne arithmétique.

\* CECLOR (Eli Lilly Canada Inc.) a été acheté dans une pharmacie de détail canadienne.

APO-CEFACLOR en suspension de 125 mg/5 mL

<u>Paramètre</u>	<u>Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (CV %)</u>		<u>Rapport des moyennes (%)</u>
	<u>APO-CEFACLOR</u>	<u>CECLOR*</u>	
ASC <sub>T</sub> (µg•h/mL)	13,2 13,3 (13)	13,3 13,4 (14)	99
ASC <sub>I</sub> (µg•h/mL)	13,5 13,6 (13)	13,7 13,8 (13)	99
C <sub>max</sub> (µg/mL)	14,5 14,7 (15)	15,6 15,9 (21)	93
T <sub>max</sub> (h)	0,44 (28)	0,46 (25)	-
t <sub>½</sub> (h)	0,71 (23)	0,73 (23)	-

Les paramètres T<sub>max</sub> et t<sub>½</sub> sont présentés sous forme de moyenne arithmétique

\* CECLOR (Eli Lilly Canada Inc.) a été acheté dans une pharmacie de détail canadienne.

APO-CEFACTOR en suspension de 375 mg/5 mL

<u>Paramètre</u>	<u>Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (CV %)</u>		<u>Rapport des moyennes (%)</u>
	<u>APO-CEFACTOR</u>	<u>CECLOR*</u>	
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	15,3 15,6 (19)	16,2 16,3 (14)	95
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	15,7 15,9 (18)	16,6 16,8 (14)	94
C <sub>max</sub> (µg/mL)	15,6 15,9 (21)	16,5 16,6 (15)	95
T <sub>max</sub> (h)	0,49 (38)	0,45 (18)	-
t <sub>½</sub> (h)	0,81 (25)	0,89 (34)	-

Les paramètres T<sub>max</sub> et t<sub>½</sub> sont présentés sous forme de moyenne arithmétique.

\* CECLOR (Eli Lilly Canada Inc.) a été acheté dans une pharmacie de détail canadienne.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

APO-CEFACTOR (céfador) 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*, *Hæmophilus influenzae*, comprenant les souches ampïcillino-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.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au médicament et préserver l'efficacité d'APO-CEFACLOR et d'autres antibactériens, il convient d'utiliser APO-CEFACLOR seulement pour traiter les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des tests de sensibilité ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

### **CONTRE-INDICATIONS**

APO-CEFACLOR (céfACLOR) est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles aux antibiotiques de la classe des céphalosporines.

### **MISES EN GARDE**

**Avant d'amorcer un traitement par APO-CEFACLOR (céfACLOR), il est important de vérifier si le patient a des antécédents d'hypersensibilité au céfACLOR, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. Si ces produits doivent être administrés à des patients hypersensibles à la pénicilline, la prudence est de mise, car des cas d'hypersensibilité croisée (comprenant l'anaphylaxie) entre bêtalactamines ont été clairement documentés.**

Les antibiotiques, APO-CEFACLOR 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 à APO-CEFACLOR survient, l'administration du médicament doit être interrompue et le patient doit être traité par les agents habituels (p. ex. épinéphrine, antihistaminiques, amines pressives ou corticostéroïdes).

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été signalés avec pratiquement tous les antibiotiques à large spectre, y compris avec le céfACLOR. Par conséquent, on doit envisager le diagnostic de cette affection chez les patients qui ont des diarrhées durant une 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 qu'une des principales causes 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.

## **Sensibilité/résistance**

### **Émergence de bactéries résistantes au médicament**

**Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par APO-CEFACLOR en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes au médicament.**

## **PRÉCAUTIONS**

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

L'innocuité du céfACLOR 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 céfACLOR, jusqu'à 0,21 mg/L, ont été décelées dans le lait maternel après l'administration de doses uniques de 500 mg. Les effets sur le nourrisson n'étant pas connus, il faut faire preuve de prudence si on administre APO-CEFACLOR à une femme qui allaite.

L'administration prolongée de céfACLOR 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 d'APO-CEFACLOR et prendre les mesures appropriées.

Des cas de tests de Coombs directs positifs ont été signalés durant le traitement par une céphalosporine. On doit donc être conscient du fait que l'obtention d'un résultat positif puisse être due au médicament dans les études hématologiques, dans les épreuves de compatibilité croisée sanguines 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 céfACLOR avant l'accouchement.

APO-CEFACLOR doit être administré avec prudence en présence d'insuffisance rénale marquée. Étant donné que la demi-vie du céfACLOR 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 céfACLOR 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 Bénédicte, la liqueur de Fehling et les comprimés Clinitest peuvent donner des résultats faussement positifs dans la détermination de la glycosurie chez les patients sous APO-CEFACLOR, mais tel n'est pas le cas avec les méthodes enzymatiques (bâtonnets réactifs Tes-Tape<sup>®</sup> 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 céfACLOR en concomitance.

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

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés au cours des essais cliniques menés chez 8 346 patients (4 626 adultes et 3 720 enfants de moins de 16 ans) ayant reçu du céfACLOR. 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. Des cas de nausées, de

vomissements et de 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 occurrences de type pseudomembraneux, ont été signalés pendant le traitement par le céfaclor, 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 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 attribuables à l'hypersensibilité, ces réactions se manifestent plus souvent lors d'un deuxième traitement, ou d'un traitement subséquent, 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 8 346 (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 grave n'a été signalée.

Des réactions d'hypersensibilité plus graves, dont le syndrome de Stevens Johnson, la nécrolyse épidermique toxique 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.

Systeme 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.

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.

Systeme 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 céfactol 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 : Lors de la prise en charge d'un surdosage, il faut envisager la possibilité d'un surdosage causé par l'ingestion simultanée d'autres médicaments, d'interactions entre les médicaments et de cinétiques inhabituelles des médicaments 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 la perfusion 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 que le lavage gastrique ou l'induction du vomissement dans bien des cas, l'administration de charbon activé peut permettre de diminuer l'absorption gastro-intestinale des médicaments. Envisager de l'administrer au lieu d'effectuer un lavage gastrique, ou en concomitance à celui-ci. 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 céfador.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

APO-CEFACLOR (céfador) 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 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 mous.

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 APO-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.

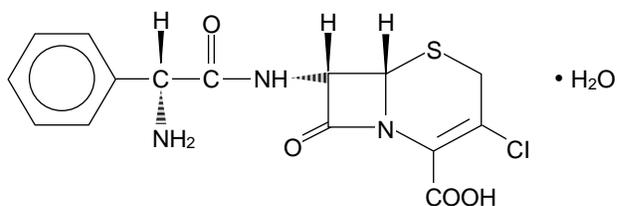
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Céfaclor

Nom chimique : Acide 3-chloro-7-D-(2-phénylglycinamido)-3-céphém-4-carboxylique monohydraté.

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{15}H_{14}Cl N_3O_4S \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 385,8

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

Capsules : En plus de l'ingrédient actif, le céfaclor, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, croscarmellose sodique et silice colloïdale. L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, dioxyde de

titane, gélatine, laurylsulfate de sodium, jaune FD&C n° 6, oxyde de fer jaune (500 mg seulement), oxyde de fer noir (500 mg seulement), oxyde de fer rouge (500 mg seulement), rouge D&C n° 28, silice colloïdale.

L'encre comestible noire sur l'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, hydroxyde d'ammonium, jaune D&C n° 10, oxyde de fer noir, propylène glycol, rouge FD&C n° 40 et vernis à la gomme laque.

Poudre pour suspension orale : En plus de l'ingrédient actif, le céfaclor, la poudre pour suspension orale contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, arôme artificiel de fraise, carboxyméthylcellulose sodique, FD&C rouge n° 40, gomme de xanthane, laurylsulfate de sodium, maltodextrine, polydiméthylsiloxane, saccharose, silice et silice colloïdale.

#### Stabilité et recommandations pour l'entreposage

**Capsules** : Conserver le médicament entre 15 °C à 30 °C.

**Suspension** : Après la reconstitution, la suspension orale doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 14 jours. Bien agiter la bouteille avant chaque utilisation. Garder la bouteille hermétiquement fermée.

Garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Directives de reconstitution

125 mg/5 mL : Ajouter 78 mL à chaque bouteille de 100 mL ou 117 mL à chaque bouteille de 150 mL.

250 mg/5 mL : Ajouter 76 mL à chaque bouteille de 100 mL ou 114 mL à chaque bouteille de 150 mL.

375 mg/5 mL : Ajouter 53 mL à chaque bouteille de 70 mL ou 75 mL à chaque bouteille de 100 mL.



<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>								
(ampicillinorésistant)	31	81	100					
(ampicillinosensible)	44	93	100					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	79	100						
<i>Neisseria meningitidis</i>	7	100						
<i>Salmonella spp.</i>	65	78	92	94	97	97	97	97
<i>Shigella spp.</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	
Bacteroides spp. (autres)	42	50	52	60	67	71	76	86
<i>Clostridium spp.</i>	7		14	43	86	100		
<i>Eubacterium spp.</i>	22	45	55	82	82	91	100	
<i>Peptococcus spp.</i>	57	61	72	77	82	89	96	100
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	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 céfador exerce également une activité contre les souches de *Moraxella catarrhalis* productrices et non productrices de bêta-lactamase.

Le tableau suivant présente une liste d'études qui illustrent l'activité du céfador contre les souches de *M. catarrhalis* et de *H. influenzae* productrices et non productrices de bêta-lactamase.

Tableau 2 :

	N <sup>bre</sup> de souches	Plage (mg/mL)	CMI90
<i>M. catarrhalis</i> β-lactamase négatif	191	≤ 0,25 – 4,0	0,5
β-lactamase positif	175	≤ 0,25 – 16,0	2,0
<i>H. influenza</i> β-lactamase négatif	1 209	0,06 – 16,0	4,0
β-lactamase positif	479	0,50 – 32,0	4,0

Remarque : Le céfador 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 rares de staphylocoques résistent au céfador. Lorsqu'on les teste par les méthodes *in vitro*, les staphylocoques présentent une résistance croisée entre le céfador et les antibiotiques de type méthicilline.

### Épreuves de sensibilité

#### Méthodes de diffusion

Pour estimer la sensibilité d'une bactérie donnée au céfador, l'emploi d'une technique standardisée reposant sur l'utilisation d'un disque imprégné de 30 µg de céfador est considéré comme approprié. Les résultats d'un antibiogramme standard à disque unique de 30 µg de céfador 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 » signifie qu'il y a des chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations de l'antimicrobien normalement obtenues dans le sang. Un résultat indiquant une sensibilité « intermédiaire » 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 », cela signifie qu'il y a peu de chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations de l'antibactérien 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 de laboratoire. 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 de laboratoire devrait donner une zone d'inhibition de 25 à 31 mm de diamètre avec un disque de 30 µg de céfACLOR.

### Épreuves de sensibilité par 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 :

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

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

Microorganisme	CMI (µg/mL)
<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 le microorganisme témoin suivant avec la poudre standard de céfACLOR est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Microorganisme	CMI ( $\mu\text{g/mL}$ )
<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 38,6 %, 53,5 % et 54,5 % respectivement lors de tests sur l'élimination du médicament. Chez le chien, les valeurs correspondantes étaient nettement plus faibles, s'établissant à 15 %, 21 % et 21,5 % respectivement.

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  $\mu\text{mol/kg}$  de céfACLOR radioactif. Le tableau 3 présente les taux de radioactivité et de céfACLOR inchangés observés dans les divers tissus et liquides chez le chien.

**Tableau 3 :** Taux de radioactivité et de  $^{14}\text{C}$ -céfaclor inchangé totaux observés dans divers tissus et liquides du chien après administration d'une dose orale unique de  $46 \mu\text{mol/kg}$  de  $^{14}\text{C}$ -céfaclor

Tissu ou liquide	Taux de radioactivité ( $\mu\text{g}$ équivalents de céfaclor/g)	Antibiotique intact (mg/L)
Sang	9,1	10,0
Foie	31,9	ND
Rein	138,7	ND
Rate	4,4	ND
Surrénales	5,3	ND
Moelle osseuse	4,1	ND
Os compact	9,3	ND
Urine	2 082,0	1 275,0
Bile	127,3	25,0
Synovie	14,9	8,9
Liquide céphalorachidien	0,2	0,3
Humeur aqueuse	0,7	0,8

Remarque : 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 maximales de 25 % à 50 %, mais elle n'a pas eu d'incidence sur la quantité totale de céfaclor absorbée. Le céfaclor se lie au plasma humain dans une proportion d'environ 25 %.

Environ 60 % à 85 % du médicament sont excrétés tels quels dans l'urine en l'espace de 8 heures. Dès les deux premières heures, 38 % à 54 % de la dose s'y retrouvent 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 1 900 mg/mL, respectivement.

Chez des volontaires adultes en bonne santé, la demi-vie sérique moyenne du céfaclor déterminée par plusieurs chercheurs ayant utilisé diverses méthodes variait de 0,6 à 0,9 heure. Dans une étude, la demi-vie mesurée après l'administration de doses de 250 mg 4 fois par jour ou de 500 mg 4 fois par jour pendant une semaine s'est élevée à 0,77 et 0,75 heure respectivement. Aucun signe d'accumulation n'a été observé dans les études à doses multiples.

Le tableau 4 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 ( $ASC_{\text{éq}}$  de 18 mg•h/mL non à jeun et de 20 mg•h/mL à jeun respectivement).

**Tableau 4 :** Paramètres de biodisponibilité moyens du céfaclozole 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 minutes (mg/L)	0,2 (0,04)	0,06 (0,04)	NS
ASC <sub>(0-6 h)</sub> (mg-h/L)	18	20	NS

\* Patients de 4 à 63 mois ayant reçu 3 ou 4 doses de 15 mg/kg de céfaclozole 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 ( $\pm$ ).

L'administration de probénécide en concomitance avec une dose de 500 mg de céfaclozole chez des volontaires adultes de sexe masculin à jeun 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 adultes de sexe masculin à jeun jouissant d'une fonction rénale normale s'est élevée à 0,8 heure; l'administration de probénécide l'a allongée à la valeur significative de 1,3 heure en moyenne.

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

La concentration plasmatique maximale moyenne observée après l'administration de 500 mg de céfaclozole chez des sujets à jeun dans une étude menée chez des volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé jouissant d'une fonction rénale normale s'élevait à 12,4 mg/L

(tableau 5). La concentration urinaire moyenne était de 1 533 mg/L, et environ 50 % de la dose ont été excrétés en 4 heures.

Ces valeurs ont été comparées avec celles obtenues après l'administration d'une dose de 500 mg de céfaclor 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 maximales allaient de 12,1 à 23,2 mg/L (tableau 5), 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 céfaclor, 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 céfaclor intact oscillait entre 2,3 et 2,8 heures.

**Tableau 5 :** Paramètres pharmacocinétiques du céfaclor mesurés après l'administration d'une dose de 500 mg de céfaclor à des volontaires à jeun sains et à des patients souffrant d'insuffisance rénale.

Fonction rénale	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Concentration plasmatique maximale (mg/L)	T <sub>max</sub> (h)	Concentration urinaire (mg/L)*	Demi-vie plasmatique (h)
Normale (5 adultes de sexe masculin)	107	12,4 ± 1,3**	0,5–1	1 533 ± 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 (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 céfaclor a produit une concentration sérique maximale moyenne de 48,3 ± 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 était de 2,3 ± 0,3 heures et l'hémodialyse l'a raccourcie de 25 % à 30 %. Seulement un tiers (340 mg) environ de la dose administrée a été récupéré 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 céfaclor. Leurs résultats sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Concentration du céfaclor dans divers liquides corporels

Liquide	Concentration de céfaclor (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	
Remarque : 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
Remarque : Les 25 patients étaient des enfants atteints d'otite moyenne aiguë.			
Salive‡	2 h : 1,4–1,7	1,2–7,8 <sup>†</sup>	15 mg/kg
	4 h : 0,6–0,9	0,1–2,1	
	6 h : 0,2–0,3	0,0–0,5	
Remarque : Les 14 sujets étaient des enfants en consultation externe atteints d'impétigo, de pharyngite ou d'otite moyenne.			
Expectoration <sup>†</sup>	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 <sup>e</sup> jour, 500 mg 4 f.p.j.
	2 h : 0,42	8,1	
	3 h : 0,30	4,3	
Remarque : Valeurs moyennes représentant 15 adultes souffrant de carcinome bronchique et de bronchite ou de pneumonie secondaires.			

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

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

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

† Dose unique de céfaclor 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 céfaclor 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 dérivés de la souche Wistar (Harlan) de 4 à 5 semaines; chiens beagles (adultes); singes rhésus (adultes). 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 ratons de 3 ou 4 jours non sevrés ainsi que chez des ratons 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 ratons (nouveau-nés et sevrés) et de 14 jours chez les rongeurs adultes et les chiens.

**Tableau 7 :** Toxicité aiguë du céfaclor chez divers animaux de laboratoire

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL <sub>50</sub> ± ÉT (g/kg)
Souris	po	M, F	10,0
Rat, adulte	po	M, F	10,0
sevré	po	M, F	DL <sub>0</sub> 5,0
nouveau-né	po	M, F	DL <sub>0</sub> 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 <sub>0</sub> 1,0*
Singe (rhésus)	po	M, F	LD <sub>0</sub> 1, **

\* 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 1 000 mg/kg n'ont présenté aucun signe d'intoxication. Une souris mâle est morte un jour après avoir reçu une injection intrapéritonéale unique de 3 650 mg/kg.

#### Toxicité subaiguë

Le tableau 8 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 céfacloxacil (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 céfacloxacil 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 céfacloxacil 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 céfacloxacil.

**Tableau 8 :** Toxicité subaiguë du céfador 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.				
Pathologie :	Dilatation du cæcum			

Des chiens ayant reçu des doses quotidiennes de céfador 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 céfador 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 pathologiques 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 céfador 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 postnatales

L'administration orale (par gavage) de doses de céfaclor de 500 ou de 1 000 mg/kg du jour 14 de la gestation jusqu'au jour 20 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 la parturition, 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 1 000 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.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45: 493-496.
2. Berman SJ, Boughton WH, Sugihara JG, Wong EGC, Sato MM, Siemsen AW. Pharmacokinetics of cefaclor in patients with end stage renal disease and during hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 281-283.
3. Bloch R, Szwed JJ, Sloan RS, Luft FC. Pharmacokinetics of cefaclor in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 730-732.
4. Bluestone CD, Beery QC, Michaels RH, Zanotti ML, Stool SE, Grundfast KM, Wright CM, Mandel EM. Cefaclor compared with amoxycillin in acute otitis media with effusion: A preliminary report. *Postgrad Med J* 1979; 55 (suppl. 4): 42-49.
5. Castaner J, Bogan JA. Cefaclor. *Drugs of the Future* 1977; 2/6: 368-371.
6. Dillon HC Jr., Gray BM, Ware JC. Clinical and laboratory studies with cefaclor: Efficacy in skin and soft tissue infections. *Postgrad Med J* 1979; 55 (suppl. 4): 77-81.
7. Gwaltney JM, Sydnor A, Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90 (suppl. 84): 68-71.
8. Hanasono GK, Owen NV, Gibson WR, Hoffman DG, Morton DM. An evaluation of the toxicity of cefaclor in laboratory animals. *Postgrad Med J* 1979; 55 (suppl. 4): 17-21.
9. Hatano H, Hayakawa M, Tokuda H. Studies on cefaclor in the field of ophthalmology. *Chemotherapy* 1979; 27/S7: 718-726.
10. Hodges GR, Liu C, Hinthorn DR, Harms JL, Dworzack DL. Pharmacological evaluation of cefaclor in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 454-456.
11. Hyslop DL. Cefaclor safety profile: a ten-year review. *Clin Ther* 1988; 11: 63-72.
12. Kallings I, Bengtsson S, Christensen P, Holm SE, Lind L, 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* 1983; suppl. 39: 100-105.
13. Kammer RB, Short LJ. Cefaclor – summary of clinical experience. *Postgrad Med J* 1979; 55 (suppl. 4): 93-97.
14. Korzeniowski OM, Scheld WM, Sande MA. Comparative pharmacology of cefaclor and cephalixin. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 157-162.
15. Levison ME, Santoro J, Agarwal BN. In vitro activity and pharmacokinetics of cefaclor in normal volunteers and patients with renal failure. *Postgrad Med J* 1979; 55 (suppl. 4): 12-16.

16. McCracken GH Jr., Ginsburg CM. Pharmacokinetics of cefaclor in infants. *In*: *Current Chemotherapy*, compte rendu du 10<sup>e</sup> International Congress of Chemotherapy, Zurich, 18 au 23 septembre 1977, p. 882-884. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1978.
17. 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.
18. Meyers BR, Hirschman SZ, Wormser G, Gartenberg G, Srulevitch E. Pharmacologic studies with cefaclor, a new oral cephalosporin. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 174-179.
19. Petersen LR, Hall WH, Zinneman HH, Gerding DN. Standardization of a preparative ultracentrifuge method for quantitative determination of protein binding of seven antibiotics. *J Infect Dis* 1977; 136: 778-783.
20. Preston DA. Summary of laboratory studies on the antibacterial activity of cefaclor. *Infection* 1979; 7 (suppl.6): S557-S561.
21. Santoro J, Agarwal BN, Martinelli R, Wenger N, Levison ME. Pharmacology of cefaclor in normal volunteers and patients with renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 951-954.
22. Sides GD, Franson TR, DeSante KA, Black HR. A comprehensive review of the clinical pharmacology and pharmacokinetics of cefaclor. *Clin Ther* 1988; 11: 5-17.
23. Smialowicz CR. Clinical and bacteriological evaluation of cefaclor and tetracycline in acute episodes of bacterial bronchitis. *Clin Ther* 1982; 5(2): 113-119.
24. Spyker DA, Thomas BL, Sande MA, Bolton WK. Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: dosage nomograms for impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 172-177.
25. Standardized Disc Susceptibility Test. Federal Register 1974; 39: 19182-19184.
26. Sullivan HR, Due SL, Kau DLK, Quay JF, Miller WM. Metabolism of (<sup>14</sup>C) cefaclor, a cephalosporin antibiotic, in three species of laboratory animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 10: 630-638.
27. Takeda H, Niwayama M, Iwanaga M, Kabasawa T, Tanaka Y, *et al.* Clinical studies on cefaclor. *Chemotherapy* 1979; 27/S7: 200-204.
28. Tally FP, Jacobus NV, Barza M. In vitro activity and serum protein binding of cefaclor. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 159-165.
29. Tarpay M, Marks MI, Hopkins C, Ngo K, San Joaquin VH. Cefaclor therapy twice daily for acute otitis media. *Am J Dis Child* 1982; 136: 33-35.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**  
**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS**

**APO-CEFACLOR**

Capsules de céfACLOR USP  
250 et 500 mg

CéfACLOR en suspension orale USP  
125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL et 375 mg/5 mL

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre APO-CEFACLOR et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-CEFACLOR.

**Quelles sont les raisons d'utiliser APO-CEFACLOR?**

APO-CEFACLOR est utilisé pour traiter les infections causées par certaines bactéries. Les antibactériens, comme APO-CEFACLOR, traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume.

**Comment APO-CEFACLOR agit-il?**

APO-CEFACLOR agit pour :

- arrêter la croissance des bactéries;
- tuer les bactéries;
- réduire l'infection dans votre corps.

**Quels sont les ingrédients d'APO-CEFACLOR?**

Capsules : En plus de l'ingrédient actif, le céfACLOR, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, croscarmellose sodique et silice colloïdale. L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, gélatine, laurylsulfate de sodium, jaune FD&C n° 6, oxyde de fer jaune (500 mg seulement), oxyde de fer noir (500 mg seulement), oxyde de fer rouge (500 mg seulement), rouge D&C n° 28, silice colloïdale.

L'encre comestible noire sur l'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, hydroxyde d'ammonium, jaune D&C n° 10, oxyde de fer noir, propylèneglycol, rouge FD&C n° 40 et vernis à la gomme laque.

Poudre pour suspension orale : En plus de l'ingrédient actif, le céfACLOR, la poudre pour suspension orale contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, arôme artificiel de fraise, carboxyméthylcellulose, FD&C rouge n° 40, gomme de xanthane, laurylsulfate de sodium, maltodextrine, polydiméthylsiloxane, saccharose, silice et silice colloïdale.

**APO-CEFACLOR est offert dans les formes posologiques suivantes :**

APO-CEFACLOR en capsules : 250 et 500 mg

APO-CEFACLOR en suspension orale : 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL et 375 mg/5 mL

**Ne prenez pas APO-CEFACLOR si vous êtes allergique :**

- au céfACLOR et à toute autre céphalosporine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament.

**Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Informez votre médecin si vous présentez (ou avez présenté) l'un des états ou l'une des affections énumérés ci-dessous :**

- réaction allergique à un antibiotique comme la pénicilline;
- des problèmes rénaux;
- des problèmes d'estomac ou d'intestin;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-CEFACLOR :**

- Autres antibiotiques
- Probenécide
- Anticoagulants oraux (warfarine)

APO-CEFACLOR peut nuire à l'effet de ces médicaments, ou ces derniers peuvent diminuer l'efficacité d'APO-CEFACLOR. Il est possible que vous deviez prendre différentes quantités de votre médicament, ou que vous deviez prendre d'autres médicaments. Votre médecin vous donnera des conseils à ce sujet.

APO-CEFACLOR peut modifier les résultats de certaines analyses de sang ou d'urine. Informez votre médecin que vous prenez APO-CEFACLOR si une analyse de sang ou d'urine vous est demandée.

**Comment prendre APO-CEFACLOR :**

- Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser APO-CEFACLOR exactement comme prescrit.
- L'utilisation inadéquate ou excessive d'APO-CEFACLOR pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par le médicament (résistance). Si une telle situation se produit, APO-CEFACLOR pourrait être inefficace pour vous dans l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament.

Posologie habituelle chez l'adulte :

- Prenez 250 mg 2 à 3 fois par jour ou selon les directives de votre médecin. La dose maximale est de 2 000 milligrammes par jour.

Posologie habituelle chez l'enfant :

Votre médecin décidera de la quantité d'APO-CEFACLOR à donner à votre enfant. Il établira cette quantité en fonction du poids de votre enfant.

**Dose oubliée :**

- Si vous oubliez de prendre APO-CEFACLOR, prenez la dose dès que vous vous en apercevez.
- S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose manquée et prenez la prochaine dose à l'heure prévue.

**Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris trop d'APO-CEFACLOR, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-CEFACLOR?

Lorsque vous prenez APO-CEFACLOR, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

APO-CEFACLOR peut entraîner de graves effets secondaires. Arrêtez de prendre APO-CEFACLOR et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez ce qui suit :

- Urticaire et éruptions morbilliformes
- Problèmes de respiration
- Fièvre ou frissons
- Mal de gorge
- Douleur abdominale ou crampes
- Enflure des articulations

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
Diarrhée	√		
Nausées	√		
Vomissements	√		
Indigestion	√		
Démangeaisons	√		
Urticaire			√
<b>RARE</b>			
Inflammation du côlon : diarrhée, habituellement accompagnée de sang et de mucus, douleur abdominale, fièvre			√
Réactions allergiques graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et anaphylaxie) : rougeurs douloureuses, avec ampoules et saignements graves sur les lèvres, la bouche, le nez ou les organes génitaux; peau qui pèle; signes soudains d'allergies tels qu'éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue; essoufflement			√
Difficulté à dormir	√		
Confusion		√	
Nervosité	√		
Maux de tête	√		

Étourdissements	√		
Faible nombre de plaquettes			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Hépatite (maladie du foie)			√
Jaunissement de la peau et/ou des yeux			√
Écoulement et démangeaisons dans le vagin dus à une infection		√	
Crises épileptiques			√
Maladie rénale			√
Réactions allergiques : toux, fièvre, urticaire, démangeaisons, enflure de la langue ou de la gorge, difficultés respiratoires			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Signalement des effets secondaires**

Pour déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web « Déclaration des effets indésirables » (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

Conservez les capsules et la poudre pour suspension orale à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

**Suspension :**

Après la reconstitution, la suspension orale doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans les 14 jours. Agitez bien la bouteille avant chaque utilisation. Gardez la bouteille hermétiquement fermée.

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-CEFACLOR :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en composant le 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc.

Dernière révision : 21 novembre 2018.