

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**Pr APO-CEFADROXIL****Capsules de céfadroxil USP****(sous forme de céfadroxil monohydraté)****500 mg****ANTIBIOTIQUE****APOTEX INC.
150, Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9****DATE DE RÉVISION :**
Juin 21, 2021

Numéro de contrôle : 252606

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **APO-CEFADROXIL**

Capsules de céfadroxil USP
(sous forme de céfadroxil monohydraté)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

APO-CEFADROXIL (céfadroxil) est une céphalosporine exerçant une action bactéricide. Les études *in vitro* ont montré que l'activité antibactérienne des céphalosporines résulte de leur capacité à inhiber la synthèse des mucopolysaccharides de la paroi des cellules bactériennes.

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité croisée avec inversion de traitement, randomisée et à dose unique a été menée chez des hommes adultes en bonne santé. La biodisponibilité de APO-CEFADROXIL, en capsules de 500 mg, par rapport à DURICEF®, en gélules à 500 mg, a été déterminée après l'administration d'une dose orale unique de 1 000 mg (2 capsules/gélules de 500 mg). Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques déterminées pour chacune des formulations sont présentées au tableau suivant pour les 14 sujets ayant terminé l'étude.

Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative APO-CEFADROXIL (dose : 2 capsules de 500 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique** Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	APO-CEFADROXIL	DURICEF®+	
ASC _T (mcg•hr/mL)	90,925 94,173 (18)	92,068 95,462 (18)	98,8
ASC _I (mcg•hr/mL)	92,703 95,851 (18)	93,405 96,814 (18)	99,2
C _{max} (µg/mL)	29,730 31,135 (17)	28,554 29,444 (15)	104,1
T _{max} (h)*	1,39 (39)	1,64 (42)	--
t _{1/2} (h)*	1,60 (11)	1,61 (9)	--
Moyennes arithmétiques (CV en %). Estimation des moindres carrés des moyennes géométriques des paramètres suivants : ASC _T , ASC _I et C _{max} . DURICEF® est fabriqué par Bristol-Myers Squibb Inc., et a été acheté au Canada.			

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-CEFADROXIL (céfadroxil) est indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par une souche sensible des micro-organismes indiqués :

- Infections aiguës non compliquées des voies urinaires causées par *E. coli*, *Klebsiella* et certaines souches de *Proteus mirabilis*.
- Infections de la peau et des annexes cutanées causées par *Staphylococcus aureus* et/ou des streptocoques β -hémolytiques du groupe A.
- Pharyngite ou amygdalite aiguës causées par des streptocoques β -hémolytiques du groupe A.
- Infections des voies respiratoires inférieures, pneumonie comprise, causées par *S. pneumoniae* (*D. pneumonia*), *S. pyogenes* (streptocoques β -hémolytiques du groupe A), *K. pneumoniae* et *S. aureus*.

Des épreuves bactériologiques appropriées doivent être effectuées avant ainsi que pendant le traitement, afin d'identifier le(s) micro-organisme(s) en cause et d'en déterminer la sensibilité.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de APO-CEFADROXIL et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser APO-CEFADROXIL seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit.

CONTRE-INDICATIONS

APO-CEFADROXIL (céfadroxil) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux céphalosporines.

MISES EN GARDE

Les céphalosporines (APO-CEFADROXIL [céfadroxil] compris) doivent être administrées avec grande prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux pénicillines, car il existe des preuves cliniques et biochimiques d'allergénicité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines. Certains comptes rendus font d'ailleurs état de patients ayant présenté une réaction aux deux classes d'antibiotiques (une réaction anaphylactoïde mortelle après administration parentérale entre autres).

APO-CEFADROXIL doit être administré avec prudence et seulement en cas d'absolue nécessité chez tout patient ayant des antécédents d'allergie quelconque, en particulier d'allergie à des médicaments.

L'administration d'antibiotiques à large spectre altère la flore bactérienne normale du côlon, ce qui peut favoriser la prolifération de clostridies. D'après les études, l'une des principales causes de la colite associée aux antibiotiques est la production d'une toxine par *Clostridium difficile*.

Des cas de colite pseudomembraneuse ayant été signalés avec l'utilisation de céphalosporines et d'autres antibiotiques à large spectre, il est important de considérer ce diagnostic chez les patients qui ont des diarrhées associées à l'antibiothérapie.

Les cas de colite légère peuvent répondre à une simple interruption du traitement, mais dans les cas modérés ou graves, l'administration de liquides, d'électrolytes et de suppléments protéiques peut être indiquée. Si la colite ne cède pas à l'interruption du traitement ou qu'elle est grave, l'administration de vancomycine par voie orale constitue le traitement de choix de la colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques. Les autres causes de colite doivent également être prises en considération.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalées en association avec un traitement par des bêta-lactamines. En cas de réaction cutanée grave soupçonnée, interrompre le traitement par APO-CEFADROXIL. Administrer un traitement approprié et prendre les mesures qui conviennent.

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription de APO-CEFADROXIL en l'absence d'infection bactérienne avérée ou fortement présumée a peu de chances d'apporter des bienfaits au patient et risque de causer l'apparition de bactéries résistantes au traitement.

Risque de prolifération microbienne

L'utilisation prolongée de APO-CEFADROXIL peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants. Il est donc essentiel d'observer attentivement le patient. L'administration de APO-CEFADROXIL doit être interrompue en cas de surinfection durant le traitement, et des mesures appropriées doivent être prises. Un traitement de rechange doit être amorcé si le micro-organisme devient résistant pendant l'**administration** de APO-CEFADROXIL.

PRÉCAUTIONS

LA DURÉE DE TRAITEMENT RECOMMANDÉE EN CAS D'INFECTION PAR DES STREPTOCOQUES β -HÉMOLYTIQUES DU GROUPE A EST D'AU MOINS 10 JOURS.

Il faut surveiller de près l'apparition de tout effet secondaire ou manifestations idiosyncrasiques médicamenteuses. En cas de réaction allergique à APO-CEFADROXIL (céfadroxil), interrompre l'administration du médicament et amorcer un traitement à l'aide des agents habituels (p. ex. épinéphrine, autres amines pressives ou corticostéroïdes).

APO-CEFADROXIL doit être utilisé avec prudence en présence d'insuffisance rénale marquée (c.-à-d. clairance de la créatinine inférieure à 0,85 mL/s/1,73 m² [50 mL/min/1,73 m²]) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Étant donné que APO-CEFADROXIL peut s'accumuler dans le sérum et les tissus, une évaluation clinique minutieuse et des épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées avant et pendant le traitement des patients qui sont ou pourraient être atteints d'insuffisance rénale.

Une évaluation périodique des fonctions hématologique, rénale et hépatique doit être effectuée dans le cas des patients appelés à recevoir APO-CEFADROXIL pendant une période

prolongée.

Des cas de test de Coombs direct positif ont été signalés chez des patients sous céphalosporines. Par conséquent, lors des analyses hématologiques ou des épreuves de compatibilité croisée, lorsqu'un test à l'antiglobuline est effectué sur les hématies du receveur, ou encore lorsqu'un test de Coombs est effectué chez un nouveau-né dont la mère a reçu un traitement par une céphalosporine avant l'accouchement, on doit tenir compte du fait qu'un résultat positif peut être attribuable à l'antibiotique.

Pendant le traitement par APO-CEFADROXIL, l'utilisation de la solution de Benedict, de la liqueur de Fehling ou des comprimés Clinitest peut donner un résultat faussement positif dans le dépistage de la glycosurie, ce qui n'est pas le cas avec les méthodes enzymatiques comme Clinistix ou Tes-Tape.

Grossesse

L'innocuité du céfadroxil dans le traitement des infections durant la grossesse n'ayant pas été établie, l'administration de APO-CEFADROXIL n'est pas recommandée durant cette période. Le médecin traitant qui juge nécessaire l'administration de APO-CEFADROXIL durant la grossesse doit mettre en balance les avantages prévus du traitement et les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

Les céphalosporines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent donc être ingérées par le nouveau-né au cours de l'allaitement. Il est par conséquent recommandé aux mères de ne pas allaiter durant le traitement par APO-CEFADROXIL.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables ayant été observés durant l'utilisation du céfadroxil comprennent les manifestations ci-dessous.

Appareil digestif : Nausées et vomissements sont les effets les plus courants à avoir été observés. La fréquence et la gravité de ces deux réactions sont dose-dépendantes et, dans le cas de la deuxième, des cas assez graves pour justifier l'arrêt du traitement ont été signalés, mais peu souvent.

D'autres réactions ont été signalées, notamment des crampes abdominales, des malaises gastriques, des brûlures d'estomac, des flatuosités et de la diarrhée.

Hypersensibilité : Éruptions cutanées, œdème et écoulement oculaires, urticaire, éosinophilie, œdème de Quincke et test de Coombs direct positif.

Système nerveux central : Étourdissements, faiblesse, somnolence, vertiges, nervosité et céphalées.

Effets divers : Vaginite, vaginite candidosique, démangeaisons vaginales, crampes dans le côté et dans les jambes, neutropénie transitoire et hausse de l'azote uréique du sang, de la phosphatase alcaline et de l'AST (SGOT).

Ces effets indésirables ont été observés chez 5,8 % des patients dans les essais cliniques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique du céfadroxil, aussi le traitement du surdosage doit-il être symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-CEFADROXIL (céfadroxil) s'administre par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments.

La fréquence et la gravité des effets indésirables gastro-intestinaux varient en fonction de la dose administrée. L'administration du médicament avec de la nourriture peut aider à diminuer les malaises intestinaux potentiels.

LA DURÉE DE TRAITEMENT RECOMMANDÉE EN CAS D'INFECTION PAR DES STREPTOCOQUES β -HÉMOLYTIQUES DU GROUPE A EST D'AU MOINS 10 JOURS.

ADULTES

Fonction rénale normale : La dose recommandée est de 1 à 2 g par jour.

Infection des voies urinaires :

La dose quotidienne recommandée est de 1 à 2 g. Cette dose peut être administrée au coucher en totalité, ou être fractionnée en prises de 500 mg ou de 1 g pour administration biquotidienne (toutes les 12 heures). La durée habituelle du traitement est de 10 jours. Bien que le traitement puisse être écourté ou allongé chez certains patients, APO-CEFADROXIL doit être administré pendant une période suffisante pour rendre l'urine stérile. Une fois le traitement terminé, la stérilité de l'urine doit être réévaluée 2 à 4 semaines plus tard.

Pharyngite ou amygdalite aiguës :

La dose recommandée est de 1 g par jour en une seule prise (*qd*) ou en deux (*bid*). Le traitement doit durer au moins 10 jours et doit être poursuivi pendant un minimum de 48 à 72 heures après que le patient est devenu asymptomatique ou qu'on a obtenu la preuve de l'éradication bactérienne.

Infections des voies respiratoires inférieures : La dose recommandée est de 500 mg à 1 g deux fois par jour (toutes les 12 heures).

Infections de la peau et des annexes cutanées : Administrer 1 g par jour en une seule dose.

Insuffisance rénale : La posologie de APO-CEFADROXIL doit être ajustée en fonction du taux de clairance de la créatinine, de manière à prévenir l'accumulation du médicament.

Chez les adultes, la dose est de 1 g pour le patient qui présente une fonction rénale normale (voir ci-dessus) et la dose d'entretien (en fonction du taux de clairance de la créatinine) est de

500 mg, administrés selon les intervalles indiqués ci-dessous.

Clairance de la créatinine		Intervalle entre les doses (heures)
(mL/s/1,73 m ²)	(mL/min/1,73 m ²)	
0-0,17	0-10	36
0,17-0,43	10-25	24
0,43-0,85	25-50	12

Les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 0,85 mL/s/1,73 m² (50 mL/min/1,73 m²) peuvent recevoir la même dose que les patients ayant une fonction rénale normale.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

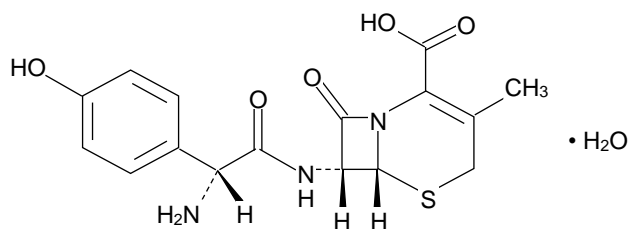
Substance médicamenteuse

Dénomination courante : céfadroxil

Noms chimiques :

- 1) Acide 5-Thia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-ene-2-carboxylique, 7-[[amino(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-, monohydraté, [6*R*-[6 α , 7 β (*R*^{*})]]-
- 2) Acide (6*R*,7*R*)-7-[(*R*)-2-Amino-2-(*p*-hydroxyphényl)acétamido]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique monohydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 381,40 g/mol

Description : Poudre cristalline blanche ou blanc cassé. Légèrement soluble dans l'eau; pratiquement insoluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther.

Composition

Les capsules de APO-CEFADROXIL (céfadroxil) contiennent du céfadroxil monohydraté équivalant à 500 mg de céfadroxil, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, croscarmellose sodique, silice colloïdale, talc.

L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, encre grise, gélatine et rouge FD&C n° 40.

L'encre grise comestible sur l'enveloppe des capsules contient l'ingrédient non médicinal suivant : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, shellac, propylène glycol, hydroxyde de potassium et dioxyde de titane.

Stabilité et recommandations concernant la conservation

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans des contenants hermétiques.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

APO-CEFADROXIL (céfadroxil) est offert sous forme de poudre blanc cassé dans des capsules de gélatine dure constituées d'une coiffe marron et d'un corps blanc, portant l'inscription « APO 500 » et contenant 500 mg de céfadroxil (sous forme monohydratée). Offert en bouteilles de 100 capsules.

MICROBIOLOGIE

L'activité antibactérienne du céfadroxil a été déterminée *in vitro* sur 555 souches de micro-organismes à Gram négatif et à Gram positif. Le tableau I présente les résultats exprimés sous forme de pourcentage cumulatif de souches inhibées, déterminé par la méthode de dilution dans la gélose.

Plusieurs souches de *H. influenzae* et la plupart des souches d'entérocoques (*S. faecalis* et *S. faecium*) sont résistantes au céfadroxil, de même que *Providencia stuartii* et les espèces des genres *Enterobacter*, *Proteus* indole positif, *Serratia*. Le céfadroxil ne possède aucune activité contre *Pseudomonas* et *Herella*.

Tableau I												
Micro-organismes (N ^{bre} de souches)	Pourcentage cumulatif de souches inhibées à la concentration indiquée (µg/mL)											
	0,13	0,25	0,50	1	2	4	8	16	32	63	125	250
GRAM POSITIF												
<i>S. pyogenes</i> (28)	89,2	100	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
<i>S. pneumoniae</i> (20)	--	5	20	40	95	100	--	--	--	--	--	--
<i>S. aureus</i> (17) (non productrices de pénicillinase)	--	--	--	11,7	100	--	--	--	--	--	--	--
<i>S. aureus</i> (10) (productrices de pénicillinase)	--	--	--	--	31,4	85,6	100	--	--	--	--	--
<i>S. faecalis</i> (14)	--	--	--	--	--	--	--	7,1	7,1	100	--	--
GRAM NÉGATIF												
<i>N. gonorrhoeae</i> (16)	--	--	--	12,5	18,7	49,9	81,1	100	--	--	--	--
<i>Shigella</i> spp. (12)	--	--	--	--	--	8,3	74,9	100	--	--	--	--
<i>Salmonella</i> (32)	--	--	--	--	--	--	62,5	96,5	100	--	--	--
<i>K. pneumoniae</i> (62)	--	--	--	--	--	--	56,4	90,2	96,6	98,2	100	--
<i>P. mirabilis</i> (51)	--	--	--	--	--	--	3,90	64,6	97,9	100	--	--
<i>E. coli</i> (96)	--	--	--	--	--	6,2	54,1	90,5	92,5	96,6	96,6	96,6
<i>H. influenzae</i> (24)	--	--	--	--	--	--	--	20,9	95,9	100	--	--
<i>P. stuartii</i> (31)	--	--	--	--	--	--	3,2	12,8	38,6	67,0	96,6	100

Micro-organismes (N ^{bre} de souches)	Pourcentage cumulatif de souches inhibées à la concentration indiquée (µg/mL)											
	0,13	0,25	0,50	1	2	4	8	16	32	63	125	250
<i>P. vulgaris</i> (4)	--	--	--	--	--	--	--	25,0	50,0	50,0	75,0	100

Études *in vivo*

Après avoir jeûné toute une nuit durant, des souris mâles Swiss-Webster ont reçu des injections intrapéritonéales d'agents pathogènes en quantité suffisante pour tuer en l'espace de 72 heures un animal non traité. Les micro-organismes utilisés pour cet essai de provocation comprenaient *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*. Les animaux ont reçu du céfadroxil par voie orale au moment de l'infection, puis 2 heures plus tard dans le cas de l'infection à *S. aureus*. Dans le cas des autres micro-organismes, le céfadroxil a été administré par voie orale 1 et 3,5 heures après l'injection des bactéries. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau II.

Micro-organisme (N ^{bre} de souches)	Épreuve de provocation (Quantité moyenne de micro-organismes)	DP ₅₀ (mg/kg)
<i>S. pyogenes</i> (3)	6,7 x 10 ⁶	1,23
<i>S. pneumoniae</i> (3)	2,0 x 10 ⁵	22,0
<i>S. aureus</i>		
• souches non productrices de pénicillinase (2)	1,5 x 10 ⁸	2,7
• souches productrices de pénicillinase (2)	1,0 x 10 ⁹	18,5
<i>E. coli</i> (2)	6,0 x 10 ⁴	14,0
<i>K. pneumoniae</i> (1)	4,0 x 10 ⁴	85,0
<i>P. mirabilis</i> (1)	3,0 x 10 ⁶	64,0

Des souris mâles Swiss-Webster ont reçu des injections de *P. mirabilis* dans le muscle de la patte arrière droite uniquement (0,2 mL d'une suspension contenant 10⁸ micro-organismes). Immédiatement après cette provocation bactérienne, les souris ont reçu du céfadroxil soit par voie orale, soit par voie sous-cutanée, et 24 heures plus tard, l'enflure de la cuisse a été mesurée. Dans ce modèle, la DE₅₀ du céfadroxil s'est élevée à 85 mg/kg par voie orale et à 80 mg/kg par voie sous-cutanée.

Sensibilité aux β-lactamases

La sensibilité du céfadroxil à l'hydrolyse par des extraits acellulaires contenant différentes β-lactamases est présentée dans le tableau III.

Tableau III Sensibilité relative à l'hydrolyse par les β -lactamases			
Enzyme		Micro-organisme (Source de l'enzyme)	Taux d'hydrolyse relatif*
Classe	Type		
I	a	Enterobacter cloacae	595
	b	Escherichia coli	48
II	a	Proteus mirabilis	< 1
III	a	E. coli	< 1
IV	a	Klebsiella pneumoniae	< 1
	b	K. pneumoniae	2
--	--	Staphylococcus aureus (A9606)	< 1

* Benzylpénicilline = 100

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

Après administration orale de doses de céfadroxil de 50 mg/kg à quatre groupes de rats (les prélèvements ont été effectués à 0,5, 1, 2 et 4 heures), les concentrations maximales ont été observées après 0,5 heure dans le foie (18,9 mcg/g), les reins (136 mcg/g) et les muscles (4,88 mcg/g) et après 1 heure dans les poumons (5,63 μ g/g), la rate (3,88 mcg/g) et le cœur (2,63 mcg/g). Les concentrations dans le cerveau étaient négligeables (0,83 mcg/g).

Chez l'homme

Le céfadroxil est bien absorbé après administration orale, 93 % d'une dose de 500 mg étant récupérée inchangée dans les urines au bout de 24 heures. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'empêche pas le céfadroxil d'être absorbé.

Environ 20 % de la dose de céfadroxil se lie aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent de l'antibiotique est de 14 % à 17 % du poids corporel.

L'excrétion urinaire totale du céfadroxil après administration d'une dose orale unique a été déterminée dans plusieurs expériences, et les résultats sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV				
Dose de céfadroxil (mg)	Excrétion urinaire cumulative (mg)			
	0-3 h	3-6 h	6-12 h	Total 0-12 h
500	290	115	44	449
1 000	455	264	111	830

Le tableau suivant (tableau V) présente la valeur de divers paramètres pharmacocinétiques observés avec des doses de 500, 1 000 et 2 000 mg.

Tableau V Paramètres pharmacocinétiques observés chez des volontaires en bonne santé			
Paramètre	Dose de apo-céfadroxil (mg)		
	500	1 000	2 000
Temps écoulé jusqu'à l'atteinte de la concentration maximale : T_{max} (h)	1,28	2,00	2,00
Concentration maximale : C_{max} (mcg/mL)	14,8	23,63	32,7
Aire sous la courbe : ASC (mcg/h/mL)	45,3	94,20	167,42
Demi-vie (h)	1,34	1,51	--

Concentrations tissulaires dans les voies respiratoires inférieures

Sept patients ont reçu une dose unique de 500 mg de céfadroxil. Au bout de 12 heures, la concentration du céfadroxil dans l'exsudat pleural était de 2,1 mcg/mL tandis que dans le sérum, elle ne s'élevait qu'à 0,8 mcg/mL. Le tableau VI indique les concentrations observées dans le liquide pleural 8 et 12 heures après l'administration de la dose.

Tableau VI Concentration de céfadroxil dans le liquide pleural après administration d'une dose unique de 500 mg par voie orale			
N ^{bre} de cas	Temps écoulé après l'administration de la dose (h)	Concentration de céfadroxil	
		Liquide pleural (mcg/mL)	Sérum (mcg/mL)
7	8	3,6	3,4
	12	2,1	0,8

Dans une autre étude, les concentrations moyennes de céfadroxil observées dans l'exsudat pleural et le sérum après administration d'une dose unique de 1 g cadraient avec le profil observé précédemment, c'est-à-dire que 3 à 5 heures après l'administration, la quantité d'antibiotique dans le liquide pleural était supérieure à la quantité présente dans le sérum (tableau VII).

Tableau VII Concentrations de céfadroxil dans les tissus et liquides de voies respiratoires après administration d'une dose unique de 1 g				
Liquide ou tissu	N ^{bre} de cas	Temps écoulé après l'administration de la dose (h)	Concentration de céfadroxil	
			Liquide (mcg/mL) Tissu (mcg/g)	Sérum (mcg/mL)
Expectorations	9	3-4	1,3	Non mesurée
Exsudat pleural	4	3-5	11,4	9,4
Poumons	22	2-4	7,4	11,5

Les résultats des tableaux VI et VII indiquent que les compartiments tissulaires et liquidiens agissent comme dépôt une fois que les concentrations sériques de céfadroxil ont diminué.

Insuffisance rénale

Vingt patients à jeun souffrant d'insuffisance rénale (déterminée d'après la clairance de la créatinine) à des degrés divers (de 1,76 mL/s/1,73 m² [105,7 mL/min/1,73 m²] jusqu'à l'anurie) ont reçu une dose unique de 1 000 mg de céfadroxil. Les concentrations sanguines et urinaires de céfadroxil ont été suivies pendant une période allant jusqu'à 48 heures après l'administration du composé. Les résultats de cette étude montrent que la constante de vitesse d'élimination diminue de pair avec la clairance de la créatinine, mais que la demi-vie augmente.

Dans une autre étude, huit patients à jeun souffrant d'insuffisance rénale à des degrés divers ont reçu une dose unique de 1 000 mg de céfadroxil. La clairance de la créatinine de ces patients allait de 0,004 à 0,54 mL/s/1,73 m² (0,24 à 32,35 mL/min/1,73 m²). Les concentrations sanguines et urinaires de céfadroxil ont été suivies pendant une période allant jusqu'à 48 heures après l'administration du composé. Une corrélation linéaire inverse a été observée entre la demi-vie du céfadroxil et la clairance de la créatinine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ du céfadroxil a été déterminée chez la souris et le rat (voir les diverses valeurs dans le tableau VIII). Les animaux ont été observés pendant 7 jours après avoir reçu une injection unique.

Tableau VIII					
Espèce	Âge	Sexe	N ^{bre} d'animaux	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris*	Adultes	M et F	80	Orale	> 7 000
Souris*	Adultes	M et F	80	Intrapéritonéale	> 7 000
Souris	Adultes	M et F	40	Intraveineuse	> 1 500
Souris	Adultes	M et F	60	Sous-cutanée	> 5 000
Rat	24-48 h	M et F	50	Orale	> 8 000
Rat**	Adultes	M et F	60	Orale	> 8 000
Rat**	Adultes	M et F	60	Intrapéritonéale	> 6 000
Rat**	Adultes	M et F	40	Intraveineuse	> 1 000
Rat**	Adultes	M et F	40	Sous-cutanée	> 5 000

* Souris Swiss-Webster; ** Rats Sprague-Dawley.

Aucun décès n'a été constaté chez les souris ou les jeunes rats. Chez les rats adultes, un décès est survenu après l'administration intrapéritonéale d'une dose de 6 000 mg/kg et 3 autres ont été observés par suite de l'administration intraveineuse de 1 000 mg/kg. Ataxie, diminution de l'activité et prostration ont été observées aux doses élevées.

Deux beagles adultes (un mâle et une femelle) ont reçu une dose orale de céfadroxil de 500 mg/kg. L'un des animaux a eu des vomissements et était légèrement somnolent tandis que

l'autre était modérément somnolent et a présenté une légère augmentation de la fréquence cardiaque.

Toxicité subaiguë

Des doses orales de céfadroxil de 0, 200, 400 et 600 mg/kg/jour ont été administrées à quatre groupes de 30 rats Sprague-Dawley (15 mâles et 15 femelles) pendant 14 semaines. Chez les mâles ayant reçu 400 ou 600 mg/kg, le poids du foie a augmenté de 11 % et le poids relatif des vésicules séminales et de la prostate combinées a diminué de 16 % à 21 % dans tous les groupes traités. Le poids des surrénales, chez les femelles ayant reçu 400 ou 600 mg/kg, a accusé une diminution de 12 % à 16 %. Aucune anomalie histologique n'a été observée à l'autopsie.

Pendant 4 semaines, trois groupes de rats tout juste sevrés comprenant chacun 10 mâles et 10 femelles ont reçu par gavage des doses de céfadroxil de 0, 2 000 ou 4 000 mg/kg/jour. Les phénomènes suivants ont été observés : une augmentation de la SGPT (112 %) chez la moitié des animaux des deux groupes traités, une légère diminution des protéines sériques dans les deux groupes traités et une diminution du glucose sérique dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Bien qu'aucune modification histologique de ces organes n'ait été notée, une augmentation de la taille du cæcum (1,5 à 3 fois) a été observée à l'autopsie, de même qu'une réduction du poids du cœur (10,5 % à 15,9 %), du foie (4,9 % à 6,1 %) et de la rate (10,8 % à 25,7 %).

Pendant 13 semaines, des doses de 0, 100, 200 et 400 mg/kg/jour de céfadroxil ont été administrées par voie orale à 4 groupes de jeunes beagles composés de 3 mâles et de 3 femelles chacun. À la fin de l'étude, la consommation alimentaire et le poids corporel des animaux des groupes ayant reçu 200 ou 400 mg/kg/jour avaient légèrement diminué (de 10 % à 18 % et de 6,8 %, respectivement). Aucune anomalie histopathologique n'a été observée à l'autopsie. Une augmentation du poids de la rate (78 %) et des gonades (88 %) a cependant été observée chez les femelles du groupe à dose élevée, tandis que dans le groupe ayant reçu la dose de 200 mg/kg, le poids relatif des surrénales a augmenté de 45 %. Une augmentation des cas de vomissements (dose-dépendante) et de protéinurie a été observée dans tous les groupes posologiques.

Toxicité chronique

Quatre groupes de 30 rats Charles River (15 mâles et 15 femelles) ont reçu des doses orales de céfadroxil de 0, 100, 316 ou 1 000 mg/kg/jour administrées pendant 26 semaines à même leur alimentation. Aucun animal n'est décédé, mais une augmentation significative ($p < 0,05$) du poids des reins a été observée chez les mâles du groupe à dose intermédiaire (11 %) et à dose élevée (16 %).

Quatre groupes de beagles constitués de 3 mâles et de 3 femelles chacun ont reçu des doses de céfadroxil de 0, 200, 400 ou 600 mg/kg/jour pendant 26 semaines (une fois par jour durant la première semaine, puis deux fois par jour pendant le restant de l'étude). Une diminution du gain pondéral (24,6 %) a été observée chez les femelles du groupe à dose intermédiaire et, dans l'ensemble des groupes traités, une légère diminution de l'albumine et des protéines sériques totales a été notée.

Toxicité rénale

Des souris mâles ont reçu des injections de furosémide (20 ou 40 mg/kg) ou de soluté salin à

0,9 % en guise de prétraitement. Quinze minutes plus tard, on leur a administré soit du soluté salin à 0,9 %, soit des doses de céfadroxil de 1 396, 2 792 ou 5 584 mg/kg par voie intrapéritonéale. Quarante-huit heures après les injections, des tests urinaires (pH, glucose et protéines) et un examen histologique des reins ont été effectués. Une légère diminution du poids a été observée chez les souris du groupe à dose élevée ayant été prétraitées par le furosémide. Aucun signe de lésion rénale n'a été observé.

Étude sur la fécondité et la reproduction

L'administration de doses orales de céfadroxil de 0, 200 ou 400 mg/kg/jour durant la gestation à trois groupes de 40 rats Sprague-Dawley (15 mâles et 25 femelles par groupe) n'a eu d'incidence ni sur la grossesse, ni sur le pourcentage de résorptions. Les mâles ont reçu le produit à partir du 77^e jour avant l'accouplement et les femelles, à partir du 14^e. Le pourcentage de mortinatalité dans les groupes à 400, 200 et 0 mg/kg était respectivement de 3,3, 1,8 et 1,3.

Étude sur le pouvoir tératogène

L'administration de doses orales de céfadroxil de 0, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour *bid* du 6^e au 15^e jour de la gestation chez des rates Sprague-Dawley et des souris Swiss gravides n'a causé aucun effet discernable sur la nidation ou sur la survie des mères et des fœtus.

Étude sur le développement périnatal et postnatal

Des rates Sprague-Dawley gravides ont reçu des doses de céfadroxil de 0, 250 ou 500 mg/kg/jour *bid* du 14^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour du post-partum. Aucun effet indésirable lié au médicament n'a été observé sur le poids de naissance des petits, leur taux de survie ou leur croissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ballantyne FN. Comparative efficacy of cefadroxil and cefaclor in the treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Ther* 1985; 7: 487-91.
2. Beisel L. Efficacy and safety of cefadroxil in bacterial pharyngitis. *J Int Med Res* 1980; 8(Suppl. 1): 87-93.
3. Bernhardt LL. Tissue and fluid concentrations of cefadroxil monohydrate. *J Int Med Res* 1980; 8(Suppl. 1): 58-63.
4. Blaser MJ, Klaus BD, Jacobson JA, et al. Comparison of cefadroxil and cephalexin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 163-7.
5. Buck RE, Price KE. Cefadroxil, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11(2): 324-330.
6. Castro M. A comparative study of cefadroxil and co-trimoxazole in patients with lower respiratory tract infections. *Drugs* 1986; 32 (Suppl. 3): 50-6.
7. Cutler RE, Blair AD, Kelly MR. Cefadroxil kinetics in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 514-21.
8. Gerber MA. A comparison of cefadroxil and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *Drugs* 1986; 32 (Suppl. 3): 29-32.
9. Hartstein AI, Patrick KE, Jones SR, Miller MJ, Bryant RE. Comparison of pharmacological and antimicrobial properties of cefadroxil and cephalexin. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12(1): 93-97.
10. Hickey TE, Botta Jr JA, Clemento Jr AJ. Cefadroxil - a new antibiotic with low toxicity potential. *Curr Ther Res* 1978; 23(5): 608-616.
11. Jolly ER, Hennes DM, Richards Jr D. Human safety, tolerance and pharmacokinetic studies of cefadroxil - a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Curr Ther Res* 1977; 22(5): 727-736.
12. Kafetzis, DA, Sifas CA, Georgakopoulos PA, Papadatos CJ. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 285-8.
13. Lode H, Stahlmann R, Koeppe P. Comparative pharmacokinetics of cephalexin, cefaclor, cefadroxil and CGP 9000. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16(1): 1-6.
14. Nightingale CH. Penetration and concentration of cefadroxil in sputum, lung and pleural fluid. *Drugs* 1986; 32 (Suppl 3): 17-20.
15. Pfeffer M, Jackson A, Ximenes J, Perche de Menezes J. Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin and cephadrine. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11(2): 331-338.

16. Quintiliani R. Efficacy of a twice-daily regimen of cefadroxil in the treatment of respiratory tract infections. *Drugs* 1986; 32 (Suppl. 3): 43-9.
17. Sandberg T, Henning C, Iwarson S, Paulsen O. Cefadroxil once daily for three or seven days versus amoxicillin for seven days in uncomplicated urinary tract infections in women. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 83-7.
18. Santella PJ, Berman E. Cefadroxil - sustained antimicrobial effect in bacterial infections. A review of clinical studies. *Curr Ther Res* 1978; 23(2): 148-158.
19. Santella PJ, Tanrisever B, Berman E. An overview of results of world-wide clinical trials with cefadroxil. *J Int Med Res* 1978; 6: 441-451.
20. Tanrisever B, Santella PJ. Cefadroxil. A review of its antibacterial, pharmacokinetic and therapeutic properties in comparison with cephalexin and cephradine. *Drugs* 1986; 32 (Suppl. 3): 1-16.
21. Tzias V, Dontas AS, Petrikkos G, *et al.* Three-day antibiotic therapy in bacteriuria of old age. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 705-11.
22. Wilson JP, Koren JF, Daniel RC, Chapman SW. Cefadroxil-induced ampicillin-exacerbated pemphigus vulgaris: case report and review of the literature. *Drug Intel Clin Pharm* 1986; 20: 219-23.
23. ZeLuff B, Catchpole M, Lowe P, *et al.* Cefadroxil compared with cefaclor in the treatment of streptococcal pneumonia in adults. *Drugs* 1986; 32(Suppl. 3): 39-42.
24. AHFS Drug Information 1995, *American Society of Hospital Pharmacists Inc.*, Bethesda, MD, États-Unis, 98-106.
25. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition. *The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*. Londres, Angleterre, 1993, p 127.
26. Physicians' Desk Reference, 48th Edition, 1994, N.J. États-Unis, pp. 1799-800.
27. Monographie de DURICEF® (céfadroxil). Laboratoires Bristol du Canada, Ottawa (Ontario). 7 août 1987.
28. Monographie de TEVA-CEFADROXIL, Teva Canada Limited, 30 Novopharm Court, Toronto (Ontario) M1B 2K9, Canada. Date de révision : 20 mai 2020. Numéro de contrôle : 234939.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER
CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS**

Pr **APO-CEFADROXIL**

(Capsules de céfadroxil USP)

500 mg

USP

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre APO-CEFADROXIL, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur APO-CEFADROXIL.

À quoi APO-CEFADROXIL sert-il?

APO-CEFADROXIL est indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par certaines bactéries :

- dans les voies urinaires;
- sur la peau;
- dans la gorge (pharyngite et/ou amygdalite);
- dans les poumons (pneumonie).

Les antibactériens tels que APO-CEFADROXIL ne traitent que les infections bactériennes. Ils sont sans effet sur les infections virales.

Comment APO-CEFADROXIL agit-il?

APO-CEFADROXIL est un antibiotique qui fait partie d'une classe de médicaments appelés *céphalosporines* et qui agit en tuant les bactéries qui causent les infections dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de APO-CEFADROXIL?

Ingrédient médicinal : céfadroxil

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, croscarmellose sodique, silice colloïdale, talc.

L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, dioxyde de titane, encre grise, gélatine et rouge FD&C n° 40.

L'encre grise comestible sur l'enveloppe des capsules contient l'ingrédient non médicinal suivant : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, shellac, propylène glycol, hydroxyde de potassium et dioxyde de titane.

APO-CEFADROXIL est offert sous la forme pharmaceutique suivante :

APO-CEFADROXIL (céfadroxil) est offert sous forme de poudre blanc cassé dans des capsules de gélatine dure constituées d'une coiffe marron et d'un corps blanc, portant l'inscription « APO 500 » et contenant 500 mg de céfadroxil (sous forme monohydratée). Offert en bouteilles de 100 capsules.

Vous ne devez pas employer APO-CEFADROXIL si :

vous avez déjà eu une réaction allergique à APO-CEFADROXIL ou à d'autres médicaments, comme les céphalosporines.

Pour que les résultats de votre traitement soient les meilleurs possible, vous devez aviser votre médecin AVANT d'utiliser APO-CEFADROXIL si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à APO-CEFADROXIL ou à d'autres médicaments, comme les pénicillines;
- vous présentez une maladie rénale grave, accompagnée ou non d'une maladie du foie grave;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir durant le traitement;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

APO-CEFADROXIL peut causer une inflammation du côlon (colite) avec des symptômes tels que de la diarrhée. Si vous éprouvez des effets intestinaux, parlez-en à votre médecin.

APO-CEFADROXIL peut affecter les résultats des tests urinaires. Si vous devez passer des tests urinaires, mentionnez à votre professionnel de la santé que vous prenez APO-CEFADROXIL.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Comment prendre APO-CEFADROXIL ?

- On peut prendre APO-CEFADROXIL avec ou sans nourriture. Le fait de prendre APO-CEFADROXIL peut aider à réduire certains problèmes intestinaux.
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, APO-CEFADROXIL doit être utilisé exactement selon les directives.
- Le mésusage ou l'utilisation excessive de APO-CEFADROXIL pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries que ce médicament n'arrivera pas à tuer. Le cas échéant, il se pourrait que APO-CEFADROXIL n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.
- Ce médicament ne doit pas être partagé avec une autre personne.

Dose habituelle chez l'adulte :

Votre médecin vous dira quelle dose de APO-CEFADROXIL vous devez prendre. Votre dose pourrait être de 2 à 4 capsules par jour, selon votre état.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de APO-CEFADROXIL, 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.

Effets secondaires possibles de APO-CEFADROXIL

APO-CEFADROXIL peut avoir d'autres effets secondaires en plus de ceux mentionnés dans ce feuillet. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Éruptions cutanées
- Crampes abdominales
- Malaises gastriques
- Brûlures d'estomac
- Flatulence (gaz)
- Étourdissements
- Faiblesse
- Somnolence
- Nervosité
- Céphalée

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Réaction allergique (difficulté à respirer, à avaler, enflure des lèvres, du visage ou de la langue; urticaire ou éruption cutanée)			√
	Rougeurs ou démangeaisons			√
	Nausées, vomissements ou diarrhée graves			√

Symptôme/effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	<p>Réactions cutanées graves (réactions cutanées graves pouvant aussi toucher d'autres organes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desquamation ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de la couleur de la peau (rougeur, jaunissement, tirant sur le violet) • Enflure ou rougeur des yeux ou du visage • Symptômes semblables à ceux de la grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, ganglions enflés, toux • Essoufflement, douleur ou malaise à la poitrine 			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation de APO-CEFADROXIL

Conservez à la température ambiante (15°C à 30°C) dans des contenants hermétiques. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de APO-CEFADROXIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). ou celui du fabricant (<https://www1.apotex.com/products/ca/fr/>) ou en composant le 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : Juin 21, 2021