

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-CEFADROXIL

(gélules de céfadroxil)

500 mg

USP

Antibiotique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 20 mai 2020

N° de contrôle de la présentation : 234939

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-CEFADROXIL

(gélules de céfadroxil)

USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-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 mucopeptides de la paroi bactérienne.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de gélules de céfadroxil à 500 mg —TEVA-CEFADROXIL et Duricef® —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative à deux traitements dans laquelle les sujets ont reçu une dose unique des produits.

| | Moyenne géométrique | | Pourcentage de Duricef® |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Moyenne arithmétique (% CV) | | |
| | TEVA- CEFADROXIL (1 × 500 mg) | Duricef® (1 × 500 mg) | |
| ASC _t (ng•h/mL) | 47,47 47,87 (13) | 45,56 45,82 (11) | 104 |
| ASC _i (ng•h/mL) | 48,51 48,92 (13) | 47,27 47,47 (10) | 103 |
| C _{max} (ng/mL) | 16,23 16,56 (20) | 16,57 16,75 (14) | 98 |
| t _{max} * (h) | 1,5 (0,3) | 1,5 (0,3) | — |
| t _{1/2} * (h) | 2,13 (0,96) | 1,84 (0,31) | — |

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (ÉT).

** Gélules Duricef® à 500 mg (Laboratoires Bristol du Canada, Ottawa, ON, Canada).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-CEFADROXIL (céfadroxil) est indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par une souche sensible des microorganismes 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. pneumoniae*), *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) microorganisme(s) en cause et d'en déterminer la sensibilité.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de TEVA–CEFADROXIL et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser TEVA–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

TEVA-CEFADROXIL (céfadroxil) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles aux céphalosporines.

MISES EN GARDE

Les céphalosporines (TEVA-CEFADROXIL (céfadroxil) compris) doivent être administrées avec grande prudence chez les patients hypersensibles 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).

TEVA-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 (p. ex. pustulose exanthémateuse aiguë généralisée [PEAG}, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome *DRESS* de l'anglais *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été signalées en association avec des bêta-lactamines. Si l'on soupçonne la survenue d'une réaction cutanée grave, il faut interrompre l'administration de TEVA-CEFADROXIL et administrer un traitement et des mesures appropriés.

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription de TEVA-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 TEVA-CEFADROXIL peut entraîner la prolifération de microorganismes résistants. Il est donc essentiel d'observer attentivement le patient. L'administration de TEVA-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 microorganisme devient résistant pendant l'administration de TEVA-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 TEVA-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).

TEVA-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 TEVA-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 TEVA-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 TEVA-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 TEVA-CEFADROXIL n'est pas recommandée durant cette période. Le médecin traitant qui juge nécessaire l'administration de TEVA-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 TEVA-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 (SGPT).

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

TEVA-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.

Infections 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 (aux 12 heures). La durée habituelle du traitement est de 10 jours. Bien que le traitement puisse être écourté ou allongé chez certains patients, TEVA-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 (aux 12 heures).

Infections de la peau et des annexes cutanées

Administrer 1 g par jour en une seule dose.

Insuffisance rénale

La posologie de TEVA-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 jouit d'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.

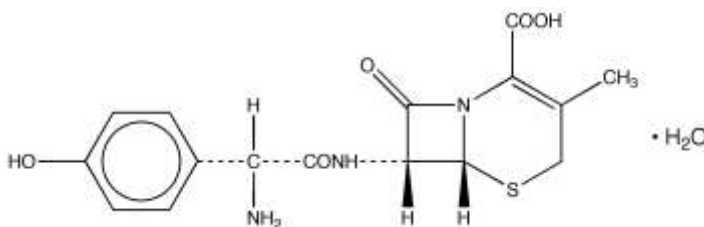
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination courante : Céfadroxil

Dénomination systématique : Acide (6R, 7R)-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 et masse moléculaires : $C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$; 381,40

Description : Le céfadroxil monohydraté se présente sous forme de poudre blanche à blanc cassé légèrement soluble dans l'eau. Le pH d'une suspension contenant 50 mg de la substance médicamenteuse par mL d'eau se situe entre 4,0 et 6,0. Le point de fusion du composé est de 197 °C.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C. Protéger de l'humidité élevée.

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

TEVA-CEFADROXIL (céfadroxil) à 500 mg est offert sous forme de gélules de gélatine dure à coiffe opaque marron et à corps blanc portant les inscriptions « N » et « 500 » imprimées à l'encre noire. Chaque gélule contient l'équivalent de 500 mg de céfadroxil sous forme de céfadroxil monohydraté. Flacons de 100 gélules.

MICROBIOLOGIE

L'activité antibactérienne du céfadroxil a été déterminée *in vitro* sur 555 souches de microorganismes 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

| Microorganisme (N ^{bre} de souches) | Pourcentage cumulatif de souches inhibées à la concentration indiquée (□g/mL) | | | | | | | | | | | |
|--|---|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0,13 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 63 | 125 | 250 |
| <u>GRAM POSITIF</u> | | | | | | | | | | | | |
| <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> (70) (productrices de pénicillinase) | - | - | - | - | 31,4 | 85,6 | 100 | | | | | |
| <i>S. faecalis</i> (14) | - | - | - | - | - | - | - | 7,1 | 7,1 | 100 | | |
| <u>GRAM NEGATIF</u> | | | | | | | | | | | | |
| <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) | - | - | - | - | - | - | 3,9 | 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 | 96,6 | 100 |
| <i>P. vulgaris</i> (4) | - | - | - | - | - | - | - | 25 | 50 | 50 | 75 | 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 microorganismes 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 microorganismes, 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.

Tableau II**Activité protectrice du céfadroxil chez la souris**

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

* Dose protégeant 50 % des animaux.

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 10^8 microorganismes). 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**

| Classe | Enzyme | | Microorganisme (Source de l'enzyme) | Taux d'hydrolyse relatif* |
|--------|--------|--|--|---------------------------|
| | Type | | | |
| I | a | | <i>Enterobacter cloacae</i> | 595 |
| | b | | <i>Escherichia coli</i> | 48 |
| II | a | | <i>Proteus mirabilis</i> | < 1 |
| III | a | | <i>E. coli</i> | < 1 |
| IV | a | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | < 1 |

| | | | |
|---|---|---|-----|
| | b | <i>K. pneumoniae</i> | 2 |
| - | - | <i>Staphylococcus aureus</i> (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 µg/g), les reins (136 µg/g) et les muscles (4,88 µg/g), et après 1 heure dans les poumons (5,63 µg/g), la rate (3,88 µg/g) et le cœur (2,63 µg/g). Les concentrations dans le cerveau étaient négligeables (0,83 µg/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) | | | Total 0-12 h |
|----------------------------|---------------------------------------|-------|--------|-----------------|
| | 0-3 h | 3-6 h | 6-12 h | |
| 500 | 290 | 115 | 44 | 449 |
| 1000 | 455 | 264 | 111 | 830 |

Le tableau suivant (tableau V) présente la valeur de divers paramètres pharmacocinétiques observés avec des doses de 500, 1000 et 2000 mg.

Tableau V

Paramètres pharmacocinétiques observés chez des volontaires en bonne santé

| Paramètre | Dose de céfadroxil (mg) | | |
|--|-------------------------|-------|--------|
| | 500 | 1000 | 2000 |
| Temps écoulé jusqu'à l'atteinte de la concentration maximale t_{\max} (h) | 1,28 | 2,00 | 2,00 |
| Concentration maximale C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) | 14,8 | 23,63 | 32,7 |
| Aire sous la courbe ASC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | 45,3 | 94,20 | 167,42 |
| Demi-vie $t_{1/2}$ (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 $\mu\text{g/mL}$, tandis que dans le sérum, elle ne s'élevait qu'à 0,8 $\mu\text{g/mL}$. 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

| Nombre de cas | Temps écoulé après l'administration de la dose (h) | Concentration de céfadroxil | |
|---------------|--|--------------------------------------|----------------------------|
| | | Liquide pleural ($\mu\text{g/mL}$) | Sérum ($\mu\text{g/mL}$) |
| 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 patron 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 | Nombre de cas | Temps écoulé après l'administration de la dose (h) | Concentration de céfadroxil | |
|------------------|---------------|--|----------------------------------|---------------|
| | | | Liquide (µg/mL) Tissu (µg/mL) | Sérum (µg/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 1000 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 1000 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 | Nombre d'animaux | Voie d'administration | DL₅₀ (mg/kg) |
|---------------------|------------|-------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Souris ¹ | Adulte | M & F | 80 | orale | > 7000 |
| Souris ¹ | Adulte | M & F | 80 | intrapéritonéale | > 7000 |
| Souris | Adulte | M & F | 40 | intraveineuse | > 1500 |
| Souris | Adulte | M & F | 60 | sous-cutanée | > 5000 |
| Rat | 24-48 h | M & F | 50 | orale | > 8000 |
| Rat ² | Adulte | M & F | 60 | orale | > 8000 |
| Rat ² | Adulte | M & F | 60 | intrapéritonéale | > 6000 |
| Rat ² | Adulte | M & F | 40 | Intraveineuse | > 1000 |
| Rat ² | Adulte | M & F | 40 | sous-cutanée | > 5000 |

¹ Souris Swiss-Webster

² 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 6000 mg/kg et 3 autres ont été observés par suite de l'administration intraveineuse de 1000 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 par voie orale. 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, 2000 ou 4000 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 volume 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 1000 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 1396, 2792 ou 5584 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.

RÉFÉRENCES

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 cephalixin 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 Agent Chemother* 1977; 11: 324-30.
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, et al. Comparison of pharmacological and antimicrobial properties of cefadroxil and cephalixin. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 93-7.
10. Hickey TE, Botta JA, Clemento AJ. Cefadroxil - a new antibiotic with low toxicity potential. *Curr Ther Res* 1978; 23: 608-16.
11. Jolly ER, Henness DM, Richards D. Human safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of cefadroxil, a new cephalosporin antibiotic for oral administration. *Curr Ther Res* 1977; 22: 727-36.
12. Kafetzis, DA, Siafas 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, Koepe P. Comparative pharmacokinetics of cephalixin, cefaclor, cefadroxil, and CGP 9000. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16: 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, Simenes J, Perche de Menezes J. Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalexin, and cephadrine. *Antimicrob Agent Chemother* 1977; 11: 331-8.
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: 148-58.
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.
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, Petrikos 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, U.S.A., 98-106.
25. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London, England, 1993, p 127.
26. Physicians' Desk Reference, 48th Edition, 1994, N.J. U.S.A., pp. 1799-800.
27. Monographie de Duricef[®] (céfadroxil). Laboratoires Bristol du Canada, Ottawa, ON. 7 août 1987.

28. Étude croisée à deux traitements sur la bioéquivalence des gélules de céfadroxil à 500 mg de Teva Canada Limitée à celles de Bristol (Duricef[®]) chez des volontaires à jeun. Étude n° 28886 réalisée le 7 mai 1992.

**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**

PrTEVA-CEFADROXIL

(gélules de céfadroxil)

500 mg

USP

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre l TEVA-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 TEVA-CEFADROXIL.

À quoi TEVA-CEFADROXIL sert-il?

TEVA-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 TEVA-CEFADROXIL ne traitent que les infections bactériennes. Ils sont sans effet sur les infections virales.

Comment TEVA-CEFADROXIL agit-il?

TEVA-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 TEVA-CEFADROXIL?

Ingrédient médicinal : céfadroxil

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

TEVA-CEFADROXIL est offerte sous la forme pharmaceutique suivante :

Gélules dosées à 500 mg.

Vous ne devez pas employer TEVA-CEFADROXIL si :

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

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

- vous avez déjà eu une réaction allergique à TEVA-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

TEVA-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.

TEVA-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 TEVA-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 TEVA-CEFADROXIL?

- On peut prendre TEVA-CEFADROXIL avec ou sans nourriture. Le fait de prendre TEVA-CEFADROXIL peut aider à réduire certains problèmes intestinaux.
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, TEVA-CEFADROXIL doit être utilisé exactement selon les directives.
- Le mésusage ou l'utilisation excessive de TEVA-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 TEVA-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 TEVA-CEFADROXIL vous devez prendre. Votre dose pourrait être de 2 à 4 gélules par jour, selon votre état.

Surdosage:

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-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 TEVA-CEFADROXIL

TEVA-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
- 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 FRÉQUENT | Une 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 | | | √ |
| FRÉQUENCE INCONNUE | <p>Réactions cutanées graves (pouvant toucher d'autres organes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • desquamation de la peau ou apparition de cloques sur la peau (avec ou sans pus) qui peuvent aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de couleur de la peau (rougeâtre, jaunâtre ou bleuâtre); • Enflure ou rougeur des yeux ou du visage; • Symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, enflure des glandes, toux; • Essoufflement, douleur thoracique ou malaise. | | | √ |

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 de l'une des deux façons suivantes :

- 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 TEVA-CEFADROXIL

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C, à l'abri d'une humidité élevée. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-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://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en faisant parvenir un courriel à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario), M1B 2K9.

Dernière révision : 20 mai 2020