

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cefadroxil Mylan 500 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 500 mg de céfadroxil sous forme monohydratée.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule blanche

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du céfadroxil. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Les indications thérapeutiques sont limitées aux infections dues aux germes sensibles lorsque ces indications autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment :

- les infections ORL : sinusites, otites, angines;
- les infections respiratoires basses :
 - surinfections des bronchites aiguës ;
 - exacerbations des bronchites chroniques ;
 - pneumopathies communautaires chez des sujets :
 - * sans facteur de risque ;
 - * sans signe de gravité clinique ;
 - * en l'absence d'argument faisant craindre une résistance de *S.pneumoniae* à la pénicilline ;
 - * en l'absence d'argument évocateur d'une pneumopathie atypique.
- les infections urinaires non compliquées, exceptées les prostatites et pyélonéphrites.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

- Chez le sujet aux fonctions rénales normales

Adultes

2 g par jour en au moins deux prises séparées.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 6 ans

50 mg/kg/jour en au moins deux prises séparées, sans dépasser la posologie adulte.

- Chez le sujet insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie :

- > 40 ml/min : 1g toutes les 12 heures ;
- 20 à 40 ml/min : 500 mg toutes les 12 heures ;
- < 20 ml/min : 500 mg toutes les 24 heures.

Durée de traitement

La durée de traitement est de 7 à 10 jours en moyenne pour l'ensemble des indications thérapeutiques, pouvant aller jusqu'à 14 jours pour les pneumopathies. Un traitement de dix jours minimum est recommandé pour toute infection à streptocoque β -hémolytique.

Mode d'administration

Les gélules sont à avaler avec un verre d'eau, avant ou pendant les repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au céfadroxil ou à d'autres antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à l'un des excipients du médicament ;
- Enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- La survenue de toute réaction allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable, à la recherche d'antécédents d'allergie, notamment médicamenteuse.
L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines, dans 5 à 10% des cas, l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillino-sensibles : une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration.
L'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines.
En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter un éventuel choc anaphylactique.

Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées peuvent être graves et parfois fatales.

Les réactions mentionnées ci-dessus ont parfois été rapportées après la première dose de ce médicament.

- L'administration de ce médicament au cours du repas diminue les nausées sans modifier l'absorption.
- En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (cf. Posologie et mode d'administration).
- Il est recommandé de surveiller la fonction rénale en cours de traitement, en cas d'association du céfadroxil avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminoglycosides en particulier) ou à des diurétiques type furosémide ou acide étacrynique.

Examens paracliniques

Une positivité du test de Coombs a été observée en cours de traitement par des céphalosporines.

Ceci pourrait également survenir chez des sujets traités par le céfadroxil.

Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes à la glucose oxydase.

Excipient

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Modifications de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux et inflammatoire, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il est difficile de déterminer la part de responsabilité de l'infection et celle de son traitement dans le déséquilibre de l'INR. Certaines familles d'antibiotiques sont cependant plus impliquées, notamment les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

Probénécide

L'administration concomitante de probénécide réduit l'élimination rénale du céfadroxil. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de céfadroxil peuvent être augmentées lorsque ce dernier est administré en association avec du probénécide.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier du céfadroxil. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, le céfadroxil peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le passage du céfadroxil dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le traitement) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été rapporté.

4.8 Effets indésirables

- Manifestations d'hypersensibilité : oedème angioneurotique, urticaire, prurit, éruptions cutanées.
Très rarement : choc anaphylactique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe.
- De rares cas de réactions à type de maladie sérique ont été rapportés. Il s'agit d'éruption cutanée le plus souvent urticarienne, exceptionnellement à type d'érythème polymorphe, associée à des arthralgies, avec ou sans fièvre, survenant habituellement au cours ou au décours d'une deuxième ou d'une nième administration du médicament. Ces symptômes

qui ont été décrits plus fréquemment chez les jeunes enfants, régressent sans séquelles quelques jours après l'arrêt du traitement.

L'efficacité des antihistaminiques et de la corticothérapie n'a pas été démontrée. Des hospitalisations de courte durée (2 à 3 jours) ont parfois été jugées nécessaires. Cette symptomatologie qui pourrait être liée à une réaction d'hypersensibilité, diffère du tableau typique de la maladie sérique par le fait qu'elle est rarement associée à des lymphoadénopathies et à une protéinurie, et les complexes immuns circulants n'ont pas été retrouvés dans les rares cas où ils ont été recherchés.

- Manifestations hématologiques : éosinophilie transitoire, neutropénie, rares cas d'agranulocytose.
- Manifestations gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée. Comme avec d'autres antibiotiques de cette classe, de très rares cas d'entérocolite pseudomembraneuse ont été rapportés.
- Néphrotoxicité : des altérations de la fonction rénale ont été observées avec des antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminoglycosides et les diurétiques.
- Manifestations génitales : vaginites.
- Autres manifestations : élévations des transaminases (ASAT, ALAT).

Comme pour tout antibiotique, un usage prolongé du médicament peut entraîner un phénomène de résistance des germes impliqués.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens de la famille des céphalosporines de première génération, code ATC : J01DB05

Données de sensibilité *in-vitro*

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

$$S \leq 8 \text{ mg/l et } R > 32 \text{ mg/l.}$$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces et il est donc utile de disposer d'informations locales, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il faut chercher l'avis d'un expert lorsque la validité de la prévalence de la résistance est discutable dans certains types d'infections.

ESPECES SENSIBLES FREQUENTES

Aérobies à Gram positif

Corynebacterium diphtheriae

Propionibacterium acnes

Staphylococcus méthicilline-susceptible

Streptococcus

Aérobies à Gram négatif

Citrobacter koseri

Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella

Anaérobies

Peptostreptococcus (\$)

ESPECES POUR LESQUELLES LA RESISTANCE ACQUISE POURRAIENT POSER UN PROBLÈME

Aérobies à Gram positif

Streptococcus pneumoniae

Aérobies à Gram négatif

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (\$)

Klebsiella

Proteus mirabilis (\$)

Staphylococcus meti-R (+) (1) (2)

Anaérobies

Fusobacterium

Prevotella (+)

ORGANISMES RESISTANTS INHERENTS

Aérobies à Gram positif

Enterococci

Listeria monocytogenes

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter
Citrobacter freundii
Enterobacter
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia
Pseudomonas
Serratia

Anaérobies

Bacteroides
Clostridium difficile

- (§) Espèces modérément sensibles naturellement en l'absence de mécanisme de résistance acquis.
- (+) Taux de résistance ≥ 50 % in France
- (1) La fréquence de la résistance à la méticilline est environ de 30 % à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.
- (2) Staphylococci meti-R sont résistants aux autres antibiotiques de type beta-lactam.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le céfadroxil est bien absorbé (80 à 90%) par voie digestive.

Cette absorption n'est pas modifiée par la prise d'aliments.

Pour une dose de 500 mg et 1000 mg par voie orale, les concentrations plasmatiques au pic sont respectivement de 13 à 18 mg/l et 26 à 35 mg/l. Le Tmax est de 60 à 90 minutes.

Les concentrations sériques restent efficaces pendant 4 à 6 heures suivant une dose de 1 g.

La pharmacocinétique du céfadroxil oral est linéaire et proportionnelle à la dose sur l'intervalle posologique de 250 à 1000 mg.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 15% à 20%.

Distribution tissulaire : bonne pénétration tissulaire relevée dans la sphère pulmonaire (liquide pleural, parenchyme pulmonaire), ORL (amygdales), l'os, la prostate, ainsi que la bile et le liquide synovial, les pics tissulaires correspondant à 10 à 35% de la valeur des Cmax plasmatiques.

Elimination

La demi-vie est de 1,6 à 2 heures.

L'élimination principalement urinaire se fait sous forme active par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (le probénécide allonge de 50% la demi-vie d'élimination). On obtient des concentrations urinaires élevées, de l'ordre de 1000 µg/ml dans les urines de 6 heures pour une dose unique de 500 mg et de l'ordre de 1000 à 3000 µg/ml pour une dose unique de 1 g.

80 à 90% de la dose administrée est retrouvée dans les urines de 24 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC-PVDC/Alu)

Flacons (polypropylène)

Les conditionnements suivants sont disponibles : 10, 12, 16 ou 20 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan bvba/sprl
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cefadroxil Mylan 500 mg gélules : BE213367 (plaquette)

Cefadroxil Mylan 500 mg gélules : BE213376 (flacon)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 05/06/2000

Date de dernier renouvellement: 19/12/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2018

Date d'approbation du texte : 10/2018