

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **APO-CEFPROZIL**

cefprozil en poudre pour suspension orale, USP

125 mg et 250 mg Cefprozil (sur base anhydre) / 5 mL

Antibiotique

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

Date de préparation :
3 juin 2020

Numéro de contrôle : 235590

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
RECONSTITUTION	12
ENTREPOSAGE DE LA SUSPENSION RECONSTITUÉE	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	14
MICROBIOLOGIE	14
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	24
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	 26

Pr APO-CEFPROZIL
cefprozil en poudre pour suspension orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/dosage	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Poudre pour suspension orale, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL	Saccharine sodique <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-CEFPROZIL (cefprozil) est indiqué dans le traitement des infections suivantes dues à des souches sensibles des micro-organismes énumérés ci-dessous :

Voies respiratoires supérieures

Pharyngo-amygdalite due à *Streptococcus pyogenes* bêta-hémolytique du groupe A. Jusqu'à présent, il n'y a pas assez de données qui établissent l'efficacité du cefprozil dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu. Cependant, aucun cas n'a été signalé au cours de l'évaluation du médicament chez plus de 978 enfants et 831 adultes, lors d'études cliniques contrôlées.

Otite moyenne due à *Streptococcus pneumoniae*, à *Hæmophilus influenzae* et à *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Sinusite aiguë due à *Streptococcus pneumoniae*, à *Hæmophilus influenzae* (souches productrices ou non de bêtalactamases) et à *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Peau et structures dermiques

Infections de la peau et des structures dermiques non compliquées dues à *Staphylococcus aureus* (incluant les souches productrices de pénicillinase) et à *Streptococcus pyogenes*.

Voies urinaires

Infections des voies urinaires non compliquées (incluant la cystite aiguë) dues à *Escherichia coli*, à *Klebsiella pneumoniae* et à *Proteus mirabilis*.

Il faudrait effectuer des cultures et des antibiogrammes lorsqu'ils s'avèrent nécessaires.

Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de APO-CEFPROZIL et des autres agents antibactériens, APO-CEFPROZIL ne doit être utilisé que pour traiter des infections dont la cause confirmée ou fortement soupçonnée est une bactérie sensible. Si des renseignements sont connus sur la culture et la sensibilité, ils doivent être pris en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les tendances locales sur le plan de l'épidémiologie et de la sensibilité peuvent aider au choix empirique d'un traitement.

CONTRE-INDICATIONS

APO-CEFPROZIL (cefprozil) est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie connue à la classe des céphalosporines ou à tout ingrédient qui entre dans la préparation du cefprozil.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

AVANT D'AMORCER LE TRAITEMENT PAR APO-CEFPROZIL (cefprozil), ON DEVRAIT INTERROGER SOIGNEUSEMENT LE PATIENT AU SUJET DE RÉACTIONS ANTÉRIEURES D'HYPERSENSIBILITÉ À APO-CEFPROZIL, AUX CÉPHALOSPORINES, AUX PÉNICILLINES OU À D'AUTRES MÉDICAMENTS. SI CET AGENT DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ À DES PATIENTS SENSIBLES À LA PÉNICILLINE, LA PRUDENCE EST DE MISE EN RAISON DES RISQUES DE RÉACTIONS DE SENSIBILITÉ CROISÉE AVEC LES ANTIBIOTIQUES BÊTALACTAMINES. DE TELS CAS ONT EN EFFET ÉTÉ DOCUMENTÉS ET CETTE RÉACTION PEUT SURVENIR CHEZ PLUS DE 10 % DES PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'ALLERGIE À LA PÉNICILLINE.

En cas de réaction allergique à APO-CEFPROZIL, il faut interrompre l'administration. Les réactions d'hypersensibilité aiguë graves peuvent dicter l'administration d'épinéphrine et, selon les indications cliniques, d'autres mesures d'urgence, incluant l'administration d'oxygène, de liquides intraveineux, d'antihistaminiques, de corticostéroïdes et d'amines pressives par voie intraveineuse ainsi que le dégagement des voies aériennes.

Généralités

L'utilisation prolongée de APO-CEFPROZIL peut entraîner la prolifération excessive de micro-organismes insensibles. Une observation attentive de l'état du patient est alors essentielle. Si une surinfection survient au cours du traitement, on devrait prendre les mesures appropriées.

Au cours du traitement par des céphalosporines, on a signalé des résultats positifs au test direct de Coombs.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves (RCG), comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), 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-CEFPROZIL. Administrer un traitement approprié et prendre les mesures qui conviennent.

Gastro-intestinale

Le traitement par des agents antibactériens modifie la flore normale du côlon et peut permettre la prolifération de *Clostridium*. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une principale cause de « colite associée aux antibiotiques ». La colite pseudomembraneuse est associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre (y compris les macrolides, les pénicillines et les

céphalosporines semi-synthétiques) et la sévérité peut varier de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à l'administration d'agents antibactériens.

Après le diagnostic de colite pseudomembraneuse établi, des mesures thérapeutiques doivent être prises. Des cas bénins de colite pseudomembraneuse répondent habituellement à l'arrêt du médicament seul. Dans les cas modérés à graves, il faut tenir compte de la gestion des liquides et d'électrolytes, de suppléments protéiques et un traitement avec un médicament oral antibactérien efficace contre *C. difficile* (par exemple, le métronidazole).

Rénale

On recommande d'effectuer des tests d'exploration de la fonction rénale avant et pendant le traitement, particulièrement chez les patients gravement malades. En cas d'insuffisance rénale connue ou soupçonnée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), on devrait suivre de près l'état clinique du patient et effectuer les épreuves de laboratoire appropriées avant et pendant le traitement. On devrait réduire la dose quotidienne totale de APO-CEFPROZIL (cefprozil) lorsque la clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min, car, dans ces cas, les concentrations plasmatiques de l'antibiotique peuvent s'élever ou se prolonger aux doses habituelles. Les céphalosporines, dont APO-CEFPROZIL, devraient être administrées avec prudence aux patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques puissants, car ces agents semblent altérer la fonction rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes

On a effectué des études sur l'effet du cefprozil sur la reproduction des souris, des rats et des lapins à des doses 14, 7 et 0,7 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'être humain (1 000 mg) correspondant à des doses équivalentes en mg/m². Elles n'ont révélé aucun effet nocif chez le fœtus. Toutefois, aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Étant donné que les études portant sur la reproduction animale ne traduisent pas toujours la réponse observée chez l'humain, on ne devrait utiliser ce médicament au cours de la grossesse que si les effets bénéfiques éventuels justifient les risques possibles.

Femmes qui allaitent

Moins de 1,0 % de la dose administrée à la femme allaitante est excrétée dans le lait. Certaines précautions sont de mise lorsque cefprozil est administré à une telle patiente. Il faudrait envisager l'arrêt temporaire de l'allaitement et utiliser des préparations pour nourrissons.

Enfants

L'administration de cefprozil dans le traitement de la sinusite aiguë chez les enfants est appuyée par des données issues d'études appropriées et bien contrôlées portant sur le cefprozil chez les adultes et d'études pharmacocinétiques menées chez des enfants.

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. On a signalé l'accumulation d'autres céphalosporines chez les nouveau-nés (attribuable à une demi-vie prolongée du médicament au sein de ce groupe d'âge).

Personnes âgées

Aucune étude portant sur le cefprozil administré à des patients âgés souffrant d'une maladie chronique ou à des sujets hospitalisés n'a été menée. Chez ces patients, la clairance rénale du médicament peut être réduite même si la clairance de la créatinine sérique est normale. Il peut être indiqué, dans ces cas, de réduire la dose ou la fréquence des prises.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables des médicaments observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés au médicament et pour en estimer les taux.

Les effets indésirables du cefprozil sont semblables à ceux observés avec d'autres céphalosporines administrées par voie orale. Lors d'études cliniques contrôlées, le cefprozil a été habituellement bien toléré. Environ 2 % des patients ont arrêté leur traitement par le cefprozil en raison d'effets indésirables.

Effets indésirables les plus courants observés lors d'essais cliniques (>1 %)

Système de corps	Événements indésirables considérés comme susceptibles d'être liés au médicament (n = 4227)	
	Événements	Pourcentage de patients ayant une RI
Système gastro-intestinal	Diarrhée	2,7
	Nausée	2,3
	Vomissement	1,4
Peau/Hypersensibilité	Éruption cutanée	1,2

Effets indésirables peu courants observés lors d'essais cliniques (> 1 %)

Système hépatobiliaire : comme dans le cas de certaines pénicillines et de certaines autres céphalosporines, on a signalé de rares cas d'ictère cholestatique.

Hypersensibilité : érythème (0,1 %), prurit (0,3 %) et urticaire (0,07 %). De telles réactions ont été signalées plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes. Les signes et les symptômes surviennent habituellement quelques jours après le début du traitement et disparaissent dans les quelques jours qui en suivent l'arrêt.

Système gastro-intestinal : douleur abdominale (0,9 %)

SNC : confusion, étourdissements, somnolence, céphalée, hyperactivité, insomnie, et nervosité avec un lien de cause à effet incertain et tous ces symptômes ont été réversibles.

Autres : prurit génital (0,8 %) et vaginite (0,7 %).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire

Au cours des études cliniques, on a signalé certaines anomalies passagères d'étiologie incertaine dans les résultats des épreuves de laboratoire, par exemple :

Système hépatobiliaire : élévation des concentrations d'AST, d'ALT, de phosphatase alcaline et de bilirubine.

Système hématopoïétique : diminution passagère du nombre de leucocytes et de l'éosinophilie.

Reins : légère élévation des concentrations d'azote uréique du sang et de créatinine sérique.

Effets indésirables au médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, mais qui n'avaient pas été observés lors des études cliniques, comprennent la maladie sérique, la colite pseudomembraneuse, le syndrome de Stevens-Johnson et la dermatite exfoliative. Le lien entre ces épisodes et l'administration de cefprozil est inconnu.

En plus des effets indésirables mentionnés ci-dessus, observés chez des patients traités par le cefprozil, on a signalé, lors de l'administration d'autres céphalosporines, les effets indésirables et les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire qui suivent : anaphylaxie, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, fièvre, dysfonctionnement rénal, néphropathie toxique, anémie aplasique, anémie hémolytique, hémorragie, prolongation du temps de prothrombine, résultats positifs aux tests de Coombs, concentrations élevées de LDH, pancytopenie, neutropénie, agranulocytose.

Plusieurs céphalosporines ont été associées au déclenchement de crises convulsives, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, lorsque la posologie n'a pas été réduite. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et SURDOSAGE.) Si des convulsions attribuables à la pharmacothérapie surviennent, on devrait interrompre l'administration du médicament. On peut administrer un traitement anticonvulsivant s'il est indiqué sur le plan clinique.

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes au médicament

La prescription d'APO-CEFPROZIL en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée ne procurera probablement aucun bienfait au patient et risque d'entraîner l'apparition de bactéries résistantes au médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

On a signalé des cas de néphrotoxicité par suite de l'administration simultanée d'aminosides et de céphalosporines. L'administration concomitante de probénécide a doublé l'aire sous la courbe du cefprozil.

Si l'on administre un aminoside en même temps que le cefprozil, particulièrement si les doses d'aminoside sont élevées ou si le traitement est prolongé, il faudrait surveiller de près l'état de la fonction rénale en raison des risques possibles de néphrotoxicité et d'ototoxicité entraînés par l'administration d'aminosides.

Interactions médicaments - épreuves de laboratoire

Les céphalosporines peuvent entraîner une réaction faussement positive lors du dosage de la glycosurie par la méthode du cuivre (solution de Benedict ou de Fehling ou comprimés Clinitest), mais non pas par la méthode enzymatique (glucose-oxydase). On peut obtenir une réaction faussement négative au dosage de la glycémie par le ferricyanure. La présence de cefprozil dans le sang n'influence pas les résultats du dosage de la créatinine dans le plasma ou l'urine par la méthode au picrate alcalin.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-CEFPROZIL (cefprozil) est administré par voie orale aux doses suivantes (avec ou sans aliments) pour traiter les infections dues aux bactéries sensibles :

Adultes (13 ans et plus)

Voies respiratoires supérieures (pharyngo-amygdalite) 24 h	500 mg, toutes les
Sinusite aiguë	250 mg ou 500 mg, toutes les 12 h
Infections de la peau et des structures dermiques toutes les 24 h	250 mg, toutes les 12 h ou 500 mg,
Infections des voies urinaires non compliquées 24 h	500 mg, toutes les

Enfants (de 2 à 12 ans)

Infections de la peau et des structures dermiques 20 mg/kg, toutes les 24 h

Âge * (ans)	Poids (kg)	Flacon multidose			
		125 mg / 5 mL		250 mg / 5 mL	
		c. thé/dose	mL/dose	c. thé/dose	mL/dose
2-3	11-14	2,0	10,0	1,0	5,0
4-6	15-21	3,0	15,0	1,5	7,5
7-8	22-26	–	–	2,0	10,0
9-10	28-31	–	–	2,5	12,5
11	35	–	–	3,0	15,0

* L'âge n'est donné qu'à titre de guide. La dose doit être établie selon le poids.

Enfants (de 6 mois à 12 ans)

Otite moyenne

15 mg/kg, toutes les 12 h

Âge * (ans)	Poids (kg)	Flacon multidose			
		125 mg / 5 mL		250 mg / 5 mL	
		c. thé/dose	mL/dose	c. thé/dose	mL/dose
6 mois-1 an	7-9	1,0	5,0	0,5	2,5
2	11-12	1,5	7,5	0,75	3,75
3-4	14-15	–	–	1,0	5,0
5-6	17-21	–	–	1,25	6,25
7-8	22-26	–	–	1,5	7,5
9-10	28-31	–	–	1,75	8,75
11-12	35-39	–	–	2,0	10,0

Voies respiratoires supérieures (pharyngo-amygdalite)

7,5 mg/kg, toutes les 12 h

Âge * (ans)	Poids (kg)	Flacon multidose			
		125 mg / 5 mL		250 mg / 5 mL	
		c. thé/dose	mL/dose	c. thé/dose	mL/dose
6 mois-1 an	7-9	0,5	2,5	–	–
2-6	11-12	1,0	5,0	0,5	2,5
7-9	22-28	–	–	0,75	3,75
10-11	31-35	–	–	1,0	5,0
12	41	–	–	1,25	6,25

* L'âge n'est donné qu'à titre de guide. La dose doit être établie selon le poids.

Sinusite aiguë

7,5 mg/kg ou 15 mg/kg, toutes les 12 heures

Il faut suivre les mêmes recommandations posologiques que celles indiquées dans les cas d'otite moyenne et d'infection des voies respiratoires supérieures.

La dose quotidienne maximale, administrée chez les enfants, ne devrait pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée chez les adultes (à savoir, 1 g par jour).

Durée du traitement

La durée du traitement lors de la majorité des études cliniques a été de 10 à 15 jours. Elle devrait être adaptée à la réponse clinique et bactériologique du patient. Dans les cas de cystite aiguë non compliquée, un traitement par voie orale d'une durée de 7 jours est habituellement suffisant. Dans le

cas des infections dues à *Streptococcus pyogenes*, on devrait administrer les doses thérapeutiques de cefprozil pendant au moins 10 jours.

Insuffisance rénale

Le cefprozil peut être administré aux patients dont la fonction rénale est altérée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine > 30 mL/min. Chez ceux dont la clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min, on devrait administrer 50 % de la dose standard à des intervalles posologiques standard. Le cefprozil est en partie éliminé par hémodialyse, il devrait donc être administré après que celle-ci soit terminée.

SURDOSAGE

Étant donné qu'aucun cas de surdosage n'a été signalé jusqu'à présent, on ne possède aucune donnée particulière sur les symptômes ou le traitement du surdosage. Lors d'études de toxicologie menée chez l'animal, on a signalé que des doses uniques allant jusqu'à 5 000 mg/kg n'ont entraîné aucun effet grave ou mortel.

Le cefprozil est principalement éliminé par les reins. En cas de surdosage grave, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est altérée, l'hémodialyse aidera à éliminer le cefprozil de l'organisme.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le cefprozil est une céphalosporine semi-synthétique à large spectre, destinée à l'administration par voie orale. Il est doué d'une bonne activité *in vitro* contre une vaste gamme de bactéries Gram positif et Gram négatif. L'effet bactéricide du cefprozil est le résultat de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie.

Pharmacocinétique

Le cefprozil est bien absorbé par suite de l'administration par voie orale que le patient soit ou non à jeun. Sa biodisponibilité après l'absorption par voie orale est d'environ 90 %. La pharmacocinétique du cefprozil n'est pas altérée par les aliments ou un antiacide pris simultanément. On présente au tableau suivant les concentrations plasmatiques moyennes du cefprozil, lorsque l'agent est pris à jeun. Une fraction de 60 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine.

Dose	Concentrations plasmatiques moyennes de cefprozil* (µg/mL)			Excrétion urinaire après 8 heures
	Pic ~1,5 h	4 h	8 h	
250 mg	6,2	1,7	0,2	60 %
500 mg	10,5	3,2	0,4	62 %
1 g	18,3	8,4	1,0	54 %

* Concentrations moyennes mesurées chez 12 volontaires jeunes en bonne santé, de sexe masculin.

Au cours des quatre premières heures suivant l'administration du médicament à des doses de 250 mg, de 500 mg et de 1 g, les concentrations moyennes retrouvées dans l'urine ont été d'environ 170 µg/mL, 450 µg/mL et 600 µg/mL, respectivement.

La demi-vie plasmatique moyenne, évaluée chez des sujets normaux, est de 1,3 heure. La liaison de l'agent aux protéines plasmatiques est d'environ 36 %; elle ne dépend pas de la concentration lorsqu'elle se situe entre 2 µg/mL et 20 µg/mL. Aucune donnée ne démontre que, par suite de l'administration par voie orale de plusieurs doses, jusqu'à concurrence de 1 g, toutes les 8 heures, pendant 10 jours, le cefprozil s'accumule dans le plasma chez les sujets dont la fonction rénale est normale.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la demi-vie plasmatique se prolonge proportionnellement à l'ampleur du dysfonctionnement rénal et elle peut durer jusqu'à 5,2 heures. En cas d'insuffisance rénale totale, la demi-vie plasmatique du cefprozil est de 5,9 heures en moyenne. Au cours de l'hémodialyse, la demi-vie est réduite jusqu'à 2,1 heures. Les voies d'excrétion chez les patients dont la fonction rénale est fortement altérée, n'ont pas été déterminées. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Insuffisance hépatique

On n'a observé aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques des patients dont la fonction hépatique était altérée par rapport aux témoins normaux.

Personnes âgées

Par suite de l'administration d'une seule dose de 1 g de cefprozil, l'aire moyenne sous la courbe chez les personnes âgées en bonne santé (≥ 65 ans) a été d'environ 35 à 60 % plus grande que celle notée chez les jeunes adultes en bonne santé. L'aire moyenne sous la courbe, mesurée chez les femmes, a été d'environ 15 à 20 % plus ample que celle notée chez les hommes. Ces variations dans la pharmacocinétique du cefprozil dépendant de l'âge et du sexe ne sont pas suffisantes pour dicter des adaptations posologiques.

Enfants

Les paramètres pharmacocinétiques du cefprozil observés chez les enfants (âgés de 6 mois à 12 ans) et chez les adultes ont été comparables par suite de l'administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes de 1 à 2 heures après l'administration. La demi-vie d'élimination plasmatique a été d'environ 1,5 heure. L'aire sous la courbe du cefprozil chez les enfants après l'administration de doses de 7,5, de 15 et de 30 mg/kg est similaire à celle observée chez les sujets adultes normaux après la prise de doses de 250, de 500 et de 1 000 mg, respectivement.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La poudre pour suspension orale APO-CEFPROZIL devrait être entreposée à la température ambiante (entre 15°C et 30°C).

RECONSTITUTION

Avant de délivrer le produit, le pharmacien doit reconstituer la poudre sèche en la mélangeant à de l'eau, comme suit :

Poudre APO- CEFPROZIL pour suspension orale	Taille du flacon (mL)	Diluant (eau) ajouté au flacon (mL)	Volume approximatif (mL)	Concentration finale
125 mg/5 mL	50	36	50	125 mg/5 mL
	75	54	75	125 mg/5 mL
	100	72	100	125 mg/5 mL
250 mg/5 mL	50	36	50	250 mg/5 mL
	75	54	75	250 mg/5 mL
	100	72	100	250 mg/5 mL

ENTREPOSAGE DE LA SUSPENSION RECONSTITUÉE

La suspension orale APO-CEFPROZIL reconstituée doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant 14 jours au plus. Garder le contenant bien fermé. Jeter toute portion inutilisée après 14 jours.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

En plus de l'ingrédient actif, cefprozil, la poudre pour suspension orale contient également les ingrédients non médicinaux suivants : gomme xanthane, AD et C rouge n° 40, saveur artificielle tutti frutti, saccharine sodique et sucrose.

Suspension orale APO-CEFPROZIL 125 mg/5 mL : poudre blanc cassé qui forme une suspension opaque rose avec une odeur fruitée, contenant 125 mg de cefprozil (sur base anhydre) par dose de 5 mL. Poudre pour suspension orale disponible en flacons de 50 mL, 75 mL et 100 mL.

Suspension orale APO-CEFPROZIL 250 mg /5 mL : poudre blanc cassé qui forme une suspension opaque rose avec une odeur fruitée, contenant 250 mg de cefprozil (sur base anhydre) par dose de 5 mL. Poudre pour suspension orale disponible en flacons de 50 mL, 75 mL et 100 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Médicament

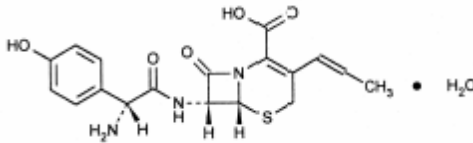
Dénomination commune : cefprozil

Dénomination chimique : Acide 5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique, 7-[[amino(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-8-oxo-3-(1-propényl)-, monohydrate, [6R- [6 α , 7 β (R*)]]-

Acide (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hydroxyphényl) acétamido]-8-oxo-3-propényl-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ène-2-carboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₁₉N₃O₅·H₂O, anhydre : 389.43
monohydrate : 407.44

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le cefprozil est un mélange d'isomères Z et E dans un rapport de 9:1. C'est une poudre cristalline de couleur blanche à jaune clair avec un point de fusion de 197 °C. Il est soluble dans l'acide chlorhydrique 1 N et très légèrement soluble dans l'eau. Il est peu soluble (<1 mg/mL) dans l'acétone, le chloroforme, l'éthanol et l'isopropanol et présente une solubilité d'environ 11 mg/mL dans le méthanol et 1,6 mg/mL dans le sulfoxyde de diméthyle. Le cefprozil a un coefficient de partage apparent octanol/eau de 0,01 à pH 6 et 22 °C. Il présente un pH compris entre 3,5 et 6,5, dans une solution contenant 5 mg par mL et pKa de 2,92 ± 0,50 et 6,93 ± 0,31 pour pKa1 et pKa2 respectivement. Bandes d'absorption UV d'une solution (0,015 % dans le méthanol) à λ_{\max} = 205,36 nm (0,8326 ABS), 231,55 nm (0,6429 ABS) et 282,53 nm (0,5190 ABS). Maximale observée à 205,36 nm.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à double insu, à répartition aléatoire, à deux permutations, à dose unique, a été menée auprès de 15 volontaires, hommes et femmes, en bonne santé et à jeun. Le taux et le degré d'absorption du cefprozil ont été mesurés et comparés après la prise d'une seule dose par voie orale d'APO-CEFPROZIL (cefprozil) ou de CEFZIL en suspension orale. Les résultats à partir de données mesurées sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau récapitulatif des études comparatives de biodisponibilité Cefprozil (Une seule dose de 500 mg : 10 mL de 250 mg/5 mL) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance testée Apo-Cefprozil [§]	Substance de référence Cefzil [†]	Rapport de moyennes géométriques ^{**}	Intervalle de confiance 90 % (%) ^{**}
ASC _T (ng•h/mL)	32,161 32,477 (16)	33,073 33,275 (12)	97,2	91,8 – 103,0
AUC _{inf} (ng•h/mL)	32,527 32,847 (16)	33,493 33,697 (12)	97,1	91,8-102,8
C _{max} (ng/mL)	10,464 10,540 (14)	10,653 10,766 (17)	98,2	92,5-104,3
T _{max} * (h)	1,40 (23)	1,44 (28)	–	–
T _{1/2} * (h)	1,23 (7)	1,24 (9)	–	–
* Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) seulement. ** Sur la base des moyens moindres carrés § Apo-Cefprozil 250mg/5 mL poudre pour suspension orale (Apotex Inc., Canada). † Cefzil 250 mg/5 mL poudre pour suspension orale (Bristol-Myers Squibb, Canada) achetée au Canada.				

MICROBIOLOGIE

Le cefprozil est actif *in vitro* contre une vaste gamme de bactéries Gram positif et Gram négatif. L'effet bactéricide du cefprozil est le résultat de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire de la bactérie. Le cefprozil est plus stable que le céfacor lors de l'hydrolyse de type bêtalactamase par les pénicillinases encodées par des plasmides, incluant celles de type TEM, *S. aureus* ainsi que celles des classes Ia, Ib, Ic et Id.

L'activité *in vitro* du cefprozil contre les isolats cliniques est illustrée ci-dessous :

Organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	Forte CMI	CMI ₅₀ µg/mL	CMI ₉₀ µg/mL
<i>Esp. Corynebacterium</i>	13	≤ 0,008	4,000	< 0,008	0,104
<i>S. faecalis</i>	77	0,500	16,000	5,369	8,211
Strep. (groupe A)	309	≤ 0,008	1,000	0,015	0,088
Strep. (bêta-hémolytique)	1	0,016	0,016		
<i>S. agalactiæ</i>	1	0,250	0,250		
<i>S. intermedius</i>	1	0,125	0,125		
Strep. (groupe G)	32	≤ 0,008	0,500	0,025	0,150
Strep. (groupe C)	28	0,016	0,500	0,018	0,339
<i>Enterococcus</i>	2	8,000	8,000		
Strep. (groupe F)	8	0,064	1,000	0,157	
<i>S. salivarius</i>	1	0,064	0,064		
Strep. (groupe B)	48	0,016	0,500	0,084	0,287
<i>S. mitis</i>	13	≤ 0,008	2,000	0,117	0,451
<i>S. constellatus</i>	1	0,500	0,500		
<i>S. sanguis</i>	17	0,064	2,000	0,149	1,110
<i>S. aureus</i>	344	0,064	8,000	0,863	2,109
<i>S. epidermidis</i>	145	0,016	32,000	0,341	3,123
<i>S. saprophyticus</i>	21	0,500	4,000	0,728	1,653
<i>S. hominis</i>	21	0,032	>128,000	0,375	1,932
<i>S. capitis</i>	9	0,016	0,125	0,025	
<i>S. simulans</i>	6	0,032	0,500	0,125	
<i>S. hæmolyticus</i>	15	0,032	>128,000	0,445	3,364
<i>S. cohnii</i>	3	0,250	1,000		
<i>S. warneri</i>	8	0,016	0,500	0,091	
<i>S. xylosus</i>	2	0,250	0,500		
<i>Esp. Micrococcus</i>	2	0,032	0,250		
<i>Esp. Ærococcus</i>	1	1,000	1,000		
<i>S. pneumoniae</i>	126	≤ 0,008	1,000	0,042	0,316
<i>P. aeruginosa</i>	35	>128,000	>128,000	>128,000	>128,000
<i>P. maltophilia</i>	9	>128,000	>128,000	>128,000	
<i>P. fluorescens</i>	2	>128,000	>128,000		
<i>P. paucimobilis</i>	1	2,000	2,000		
<i>P. vesicularis</i>	1	32,000	32,000		
<i>P. putida</i>	5	>128,000	>128,000	>128,000	
<i>P. cepacia</i>	1	>128,000	>128,000		
<i>Esp. Pseudomonas VE-2</i>	1	>128,000	>128,000		
<i>P. mendocina</i>	1	>128,000	>128,000		
<i>P. acidovorans</i>	1	>128,000	>128,000		
<i>E. coli</i>	551	0,064	>128,000	1,223	4,948
<i>C. freundii</i>	14	0,500	>128,000	11,314	>78,793
<i>C. diversus</i>	9	0,500	8,000	0,749	
<i>K. pneumoniae</i>	68	0,032	32,000	0,660	1,711
<i>K. ozænae</i>	1	4,000	4,000		
<i>K. oxytoca</i>	11	0,125	32,000	1,122	7,464
<i>E. cloacæ</i>	38	8,000	>128,000	38,055	>128,000
<i>E. aerogenes</i>	15	16,000	>128,000	24,675	>76,109
<i>E. sakazakii</i>	1	8,000	8,000		
<i>E. geroviae</i>	2	2,000	8,000		
<i>H. alvei</i>	1	16,000	16,000		
<i>S. marcescens</i>	10	4,000	>128,000	>128,000	>128,000
<i>P. mirabilis</i>	66	0,250	8,000	3,143	6,662
<i>P. vulgaris</i>	3	>128,000	>128,000		
<i>M. morgani</i>	7	4,000	>128,000	>128,000	

<i>P. stuartii</i>	1	16,000	16,000		
<i>E. agglomerans</i>	8	0,500	>128,000	2,000	
<i>H. influenzae</i>	11	0,125	8,000	0,771	3,864
<i>H. influenzae (P+)</i>	14	1,000	16,000	2,692	6,964
<i>H. influenzae (P-)</i>	77	0,250	32,000	0,887	4,550
<i>H. parainfluenzae</i>	9	0,016	1,000	0,223	
<i>H. parainfluenzae (P+)</i>	1	1,000	1,000		
<i>Esp. Flavobacterium</i>	1	1,000	1,000		
<i>A. anitratus</i>	22	4,000	>128,000	84,449	>128,000
<i>A. lwoffii</i>	17	1,000	>128,000	8,980	>95,339
<i>A. haemolyticus</i>	1	64,000	64,000		
<i>M. catarrhalis</i>	9	0,500	4,000	0,917	
<i>M. catarrhalis (P+)</i>	32	0,064	4,000	0,707	2,297
<i>M. catarrhalis (P-)</i>	4	0,032	2,000	0,045	
<i>A. hydrophilia</i>	1	1,000	1,000		

Le cefprozil est inactif contre les souches méthicillinorésistantes de *Staphylococci* et de *Enterococcus faecium* et contre la plupart des souches *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas* et *Serratia*.

Antibiogrammes

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives qui mesurent les diamètres des zones donnent l'évaluation la plus précise des bactéries sensibles aux agents antimicrobiens. Pour bien interpréter ces résultats, il faut établir une corrélation entre le diamètre de la zone mesuré par la méthode des disques et la concentration minimale inhibitrice (CMI) du cefprozil.

Le type de disque utilisé lors des études de la sensibilité des céphalosporines (disque de céphalothine) n'est pas approprié pour le cefprozil, car il possède un spectre différent. Il faudrait plutôt utiliser le disque de cefprozil à 30 µg pour toutes les analyses *in vitro* des isolats. Ces analyses devraient être interprétées selon les critères suivants :

Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
≥ 18	(S) sensible
15-17	(MS) moyennement sensible
≤ 14	(R) résistant

« Sensible » indique que l'agent pathogène sera vraisemblablement inhibé à des concentrations sanguines qu'on peut atteindre en général. « Moyennement sensible » indique que le micro-organisme serait sensible si l'on utilise des doses élevées d'antibiotique ou si l'infection est confinée aux tissus et aux liquides (par exemple, l'urine) où des concentrations élevées d'antibiotique sont atteintes. « Résistant » indique que la concentration de l'antibiotique qu'on peut atteindre est rarement inhibitrice.

Les procédés standardisés nécessitent l'utilisation de micro-organismes témoins. Le disque de cefprozil à 30 µg devrait donner les diamètres de zone suivants :

Micro-organisme	Diamètre de la zone (mm)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	21-27
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	27-33

Techniques de dilution

Pour la poudre de cefprozil, on devrait utiliser une méthode de dilution standardisée (milieu de culture, agar, microdilution) ou l'équivalent. Les valeurs de CMI devraient être interprétées selon les critères suivants :

CMI ($\mu\text{g/mL}$)	Interprétation
≥ 18	(S) sensible
16	(MS) moyennement sensible
≤ 14	(R) résistant

Comme dans le cas des techniques standard de diffusion, les techniques de dilution utilisent des micro-organismes témoins. La poudre de cefprozil standard devrait donner les valeurs de CMI suivantes :

Micro-organisme	CMI ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	4-16
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1-4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	> 32
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,25-1

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces (souche)	Sexe (N)	Voie d'administration	DL ₅₀ évaluée (mg/kg)
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	gavage (200 mg/mL de suspension)	> 5000
Rat Sprague-Dawley	M (5) F (5)	gavage (200 mg/mL de suspension)	> 5 000
Rat Sprague-Dawley	M (15)** F (15)**	gavage (200 mg/mL de suspension) *CMC 0,5 %	> 5 000
Singe Cynomolgus	M (1) F (1)	gavage (200 mg/mL de suspension)	> 3 000
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	voie intrapéritonéale	> 5 000
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	voie sous-cutanée	> 5 000

* CMC = carboxyméthylcellulose

** Dont 5 nouveau-nés, 5 petits tout juste sevrés et 5 adultes

Aucun animal n'est mort.

Le seul signe de toxicité chez les souris a été une réduction du gain de poids chez les mâles qui ont reçu le cefprozil par gavage.

Chez les rats, on n'a noté aucun signe de toxicité chez les nouveau-nés (âgés de 5 jours), chez les petits tout juste sevrés (âgés de 23 jours) ou chez les animaux adultes (7 semaines), par suite de l'administration par gavage de cefprozil à 5 000 mg/kg.

Les signes de toxicité chez les singes ont inclus des selles molles ou liquides et un appétit parfois altéré.

Toxicité subaiguë

Espèces (souche)	Sexe	Nombre/ groupe	Dose de cefprozil (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
Rat (CD/Charles River)	M F	10 10	0, 250, 750, 1 500 (*CMC 0,5 %)	Gavage	4 semaines	Augmentation légère du poids des reins avec diminution des concentrations de créatinine sérique et d'azote uréique, sans anomalie équivalente à l'analyse d'urine ou de pathologie microscopique chez les (M) qui ont reçu 750 ou 1 500 mg/kg. Érosion en foyer minimale de la muqueuse gastrique chez 3 des 20 rats à une dose de 1 500 mg/kg. Selles molles passagères au cours de la deuxième semaine et dilatation macroscopique et microscopique du côlon et du cæcum attribuable à l'effet antibiotique entérique.
Singe (Cynomolgus)	M F	2 2	0, 50, 200, 600	Gavage	1 mois	Salivation après administration d'une dose de 600 mg/kg/jour. Aucun changement pathologique constant. Incidence reliée à la dose de selles molles ou liquides attribuables à l'effet antibiotique entérique.
Rat (CD/Charles River)	M F	20 20	0, 250, 750, 1 500 (CMC 0,5 %)	Gavage	3 mois + 1 mois de rétablissement	Légères élévations réversibles des concentrations sériques de créatine-kinase et d'alanine-transaminase et du poids des reins à des doses de 750 et 1 500 mg/kg. Aucune pathologie morphologique macroscopique ou microscopique.
Singe (Cynomolgus)	M F	3 ou 4 3 ou 4	0, 50, 150, 600 (CMC 0,5 %)	Gavage	3 mois + 1 mois de rétablissement	Aucun changement toxicologique constant. Perte passagère de poids chez 2 mâles ayant reçu une dose de 600 mg/kg. Aucune modification pathologique. Incidence de diarrhée reliée à la dose (réversible et attribuable à l'effet antibiotique entérique).
Singe (Cynomolgus)	M F	2 2	0, 25, 50 (chlorure de sodium à 0,9 %)	i.v.	2 semaines	Aucun changement toxicologique constant. Aucune pathologie morphologique macroscopique ou microscopique. Changement de couleur passager, léger à moyen, observé au point d'injection dans tous les groupes traités et les groupes témoins.

* CMC = carboxyméthylcellulose

Toxicité chronique

Espèces (souche)	Sexe	Nombre/ groupe	Dose de cefprozil (mg/kg/jour)	Voie d'admini- stration	Durée	Effets
Rat (Sprague- Dawley)	M F	25 25	0, 150, 300, 900 (*CMC 0,5 %)	Gavage	26 semaines + 12 ou 13 semaines de rétablissement	Aucune preuve de toxicité manifeste. Consommation passagèrement accrue de nourriture (M et F) et d'eau (M) à la première dose et consommation accrue de nourriture chez les (M) à la fin de l'administration de la dose. Augmentation réversible du poids des reins. Aucun changement clinicopathologique ni histopathologique.
Singe (Cynomolgus)	M F	4 ou 6 4 ou 6	0, 50, 150, 600 (CMC 0,5 %)	Gavage	26 semaines + 4 semaines de rétablissement	Diarrhée réversible, prolapsus rectal, vomissements, salivation avec la dose de 600 mg/kg. Sans effet sur le cycle menstruel, le poids corporel et la consommation de nourriture. Aucun changement constant au niveau de la pathologie clinique, de la nécropsie ou de l'histopathologie. Diarrhée, au cours du premier mois, à des doses de 50 et de 150 mg/kg, attribuable à l'effet antibiotique entérique.

* CMC = carboxyméthylcellulose

Reproduction et tératologie

Espèces (souche)	Nombre d'animaux et sexe / dose	Doses et fréquence de cefprozil	Voie d'administration	Résultats
I^{er} SEGMENT				
Rat (Sprague-Dawley)	20 M, 35 F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg comme suit : M : au moins 70 jours avant l'accouplement et pendant celui-ci. F : 14 jours avant l'accouplement au 21 ^e jour de gestation ou au 21 ^e jour de la mise bas	Gavage *	Gestation et mise bas non affectées. Indice de copulation légèrement plus faible chez les rats traités que chez les témoins, mais sans lien avec la dose. Diminution légère de la consommation de nourriture avant l'accouplement et au cours de la gestation et diminution légère du poids corporel au cours de la lactation. Aucun signe de tératogénicité. Mortalité postnatale plus élevée au sein des groupes traités. Légère inhibition de la croissance chez les descendants (M) au cours de la lactation et de la période après sevrage. Aucun effet indésirable sur le rendement de la reproduction de la génération F ₁ .
Rat (CrI:CoBSCD(SD)Br)	30 F	0, 100, 250 et 500 mg/kg comme suit : F : 15 jours avant l'accouplement avec des M non traités au 20 ^e jour de gestation ou au 21 ^e jour de la mise bas	Gavage*	Aucun effet sur la reproduction des F et des descendants. Incidence accrue d'alopécie à la dose de 500 mg/kg. Le gain de poids corporel de la mère a diminué au cours de la gestation aux doses de 250 et de 500 mg/kg.
II^e SEGMENT				
Souris (CrI:CD(ICR)Br)	43 F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg à partir du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	Gavage*	Aucune preuve de tératogénicité ou d'embryotoxicité.
Rat (Sprague-Dawley CD)	35 F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	Gavage	Aucun effet tératogène ni embryotoxique. Implantation réduite lors de l'administration de doses plus élevées. Aucun effet sur les fœtus, sur les descendants et sur le développement des descendants au cours de la lactation et de la période après sevrage.
Lapin (New Zealand White)	22 F	0, 5, 20, 40 mg/kg du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	Gavage	Diminution du nombre de fœtus vivants et des implantations par suite de l'administration de doses de plus en plus élevées de cefprozil. Aucune preuve de tératogénicité et d'embryotoxicité. Aucun effet sur la reproduction et sur le

Espèces (souche)	Nombre d'animaux et sexe / dose	Doses et fréquence de cefprozil	Voie d'administration	Résultats
				poids corporel. Aucune toxicité chez la mère.
III^e SEGMENT				
Rat (Sprague-Dawley CD)	35F	0, 150, 300 et 900 mg/kg/jour du 17 ^e au 21 ^e jour de la mise bas	Gavage	Aucune toxicité manifeste chez la mère. Mortalité post-natale accrue et légère inhibition de la croissance des descendants pendant l'allaitement aux doses de 300 ou de 900 mg/kg/jour. Le développement physique et neuromusculaire ainsi que les fonctions sensorielles et reproductives des descendants F ₁ n'ont pas été affectés.

*Véhicule de la suspension : carboxyméthylcellulose sodique à 0,5 %

Études spéciales

On n'a noté aucun changement au niveau des testicules lors des études spéciales de dépistage menées sur le cefprozil.

Aucune preuve de néphrotoxicité ou de toxicité systémique apparente chez les lapins qui ont reçu le cefprozil par gavage en doses uniques allant jusqu'à 1 000 mg/kg. Le cefprozil administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg par jour à des rats, du 6^e au 11^e jour après la naissance, n'a entraîné ni toxicité testiculaire ni toxicité systémique.

Chez les rats qui ont reçu le cefprozil (isomères cis/trans dans une proportion 9 pour 1), l'isomère cis ou l'isomère trans, à 1 500 mg/kg par jour par gavage pendant 1 mois, on a noté les signes suivants : alopecie, salivation, réduction du poids corporel chez les mâles, diminution du poids de la portée et augmentation du poids des reins. On n'a observé aucun signe de pathologie clinique ou de pathologie macroscopique ou microscopique.

Aucune différence notable n'a été signalée dans les taux de toxicité associée à l'isomère cis, à l'isomère trans ou au cefprozil (mélange isomérique) chez les rats qui ont reçu 1 500 mg/kg par jour par gavage pendant un mois.

Mutagenicité et génotoxicité

Le cefprozil (isomère cis) n'a pas révélé d'effet mutagène lors des tests mutagéniques microbiens « Ames » effectués avec *S. typhimurium* et lors de l'essai de mutation microbienne réversible à l'aide de *E. coli*. Le cefprozil (isomères cis/trans) n'a pas révélé d'effet mutagène lors de l'essai de mutation génique mené sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois.

La synthèse hors-programme d'ADN *in vitro* (hépatocytes de rats) et la clastogénicité *in vitro* (cellules d'ovaires de hamsters chinois) ou *in vivo* (cellules de la moelle osseuse de rats) n'ont pas été affectées par l'administration du cefprozil (isomères cis/trans).

RÉFÉRENCES

1. Arguedas, A.G., Zaleska, M. *et al.* Comparative Trial of Cefprozil vs Amoxicillin Clavulanate Potassium in the Treatment of Children with Acute Otitis Media with Effusion. *Pediatr Infect Dis J* 10:375-380, 1991.
2. Aronovitz GH, Doyle CA *et al.* Cefprozil vs Amoxicillin / Clavulanate in the Treatment of Acute Otitis Media. *Infections in Medicine* supplément C:19-32, janvier 1992
3. Chin NX and Neu HC Comparative Antibacterial Activity of a New Oral Cephalosporin Antimicrob Agents. *Chemother.* 31:480-483, 1987.
4. Doyle CA, Durham SJ *et al.* Cefprozil vs Cefaclor in the Treatment of Pharyngitis and Tonsillitis in Adults *Infections in Medicine.* supplément E:1-2, février 1992.
5. Gehanno P, Depondt J *et al.* Comparison of Cefpodoxime Proxetil with Cefaclor in the Treatment of Sinusitis. *J Antimicrobiol Chemother* 26(E):87-91, 1990.
6. Hiraoka M, Masuyoshi S, Tomatsu K, Inoue M, Mitsuhashi S. *In Vitro* Activity and Beta-Lactamase Stability of the Oral Cephalosporin BMY 28100. *Eur J Clin Microbiol* 6:559-563, 1987.
7. Jones RN, Barry AL and the Collaborative Antimicrobial Testing Group BMY 28100, A New Oral Cephalosporin: Antimicrobial Activity Against Nearly 7,000 Recent Clinical Isolates, Comparative Potency with Other Oral Agents, and Activity Against Beta-Lactamase Producing Isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 9:11-26, 1988.
8. Kessler RE and Fung-Tomc JC. *In Vitro* Activity of Cefprozil Compared with other Cephalosporins. *Infections in Medicine* supplément C:10-18, janvier 1992.
9. Leitner F *et al.* BMY 28100, a New Oral Cephalosporin *Antimicrobiol. Agents & Chemother* 31:238-243, 1987.
10. McCarty JM, Renteria A *et al.* Cefprozil vs Cefaclor in the Treatment of Pharyngitis and Tonsillitis. *Infections in Medicine* supplément C:33-43, janvier 1992
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically - Second Edition Approved Standard NCCLS Document M7-A2 10(8), NCCLS, Villanova, PA, Avril 1990.
12. Nolen T, Conetta BJ *et al.* Safety and Efficacy of Cefprozil vs Cefaclor in the Treatment of Mild to Moderate Skin and Skin Structure Infections. *Infections in Medicine* supplément C:56-67, janvier 1992.
13. Nye K, O'Neill JM *et al.* Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Cefprozil. *J Antimicrobiol Chemother* 25:831-835, 1990.

14. Sáez-Llorens X *et al.* Pharmacokinetics of Cefprozil in Infants and Children. *Antimicrobiol Agents Chemother* 34:2152-2155, 1990.
15. Scribner RK, Marks MI and Finkhouse BD. *In Vitro* Activity of BMY 28100 Against Common Isolates from Pediatric Infections. *Antimicrobiol Agents Chemother* 31:630-631, 1987.
16. Wilber RB, Hamilton H *et al.* Cefprozil vs Cefaclor in the Treatment of Lower Respiratory Tract. *Infections in Medicine* supplément C:44-55, janvier 1992.
17. World Almanac® and Book of Facts 1994, Mahwab, NJ
18. Monographie de produit, Cefzil (cefprozil) en comprimés de 250 mg et 500 mg, et en poudre pour suspension orale de 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL. Bristol-Myers Squibb Canada inc. Date de révision : le 26 juin 1998.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS A LIRE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr APO-CEFPROZIL

Cefprozil en poudre pour suspension orale de
125 mg/5 mL et de 250 mg/5 mL

La présente notice constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation d'APO-CEFPROZIL pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-CEFPROZIL. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.

Veuillez conserver cette notice avec vos médicaments au cas où vous auriez besoin de la consulter ultérieurement.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

APO-CEFPROZIL est la version générique du médicament appelé « cefprozil ».

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-CEFPROZIL est utilisé pour le traitement des infections causées par des bactéries (microbes), comme les bronchites et les infections des oreilles, des sinus, de la peau, de la gorge et de l'appareil urinaire.

Les médicaments antibactériens comme APO-CEFPROZIL traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser APO-CEFPROZIL exactement comme il vous a été prescrit. Une utilisation incorrecte ou excessive d'APO-CEFPROZIL pourrait causer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par APO-CEFPROZIL (résistance). Cela signifie qu'APO-CEFPROZIL pourrait ne plus être efficace pour vous plus tard. Ne partagez pas votre médicament.

Les effets de ce médicament :

APO-CEFPROZIL est un antibiotique qui tue les bactéries causant des infections.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

Ne pas utiliser en cas d'allergie au cefprozil ou à tout

autre ingrédient non médicinal contenu dans Apo-Cefprozil (voir la section « Ingrédients non médicinaux importants » ci-dessous).

Ingrédient médicinal :

APO-CEFPROZIL en poudre pour suspension orale contient l'ingrédient actif appelé cefprozil.

Ingrédients non médicinaux importants :

APO-CEFPROZIL en poudre pour suspension orale contient les ingrédients non médicinaux suivants : gomme xanthane, rouge FD&C no 40, arôme artificiel tutti frutti, saccharine sodique et sucrose.

Formes pharmaceutiques offertes :

Poudre pour suspension orale, 125 mg/5 mL (après reconstitution), et 250 mg/5 mL (après reconstitution).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de commencer à prendre APO-CEFPROZIL et pour obtenir les meilleurs résultats possibles, assurez-vous de faire savoir à votre médecin si :

- vous êtes allergique aux pénicillines, aux céphalosporines, au cefprozil ou à tout autre médicament;
- vous êtes enceinte, vous avez l'intention de le devenir ou vous allaitez.

Ne pas administrer aux enfants de moins de six mois.

La prudence est de mise lorsque le cefprozil est employé chez des patients âgés atteints d'une maladie chronique ou en établissement.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments pouvant interagir avec Apo-Cefprozil incluent les antibiotiques aminoglycosidiques et le probénécide.

Avant de prendre APO-CEFPROZIL, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Vous devez prendre ce médicament de la manière indiquée par votre médecin. La dose habituelle dépend de votre âge, de votre poids et du type d'infection dont vous êtes atteint. La dose

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS A LIRE

quotidienne maximale pour les nourrissons et les enfants (de 6 mois à 12 ans) ne doit pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée chez l'adulte, qui est de 1 g par jour.

Il est important que vous preniez tous les médicaments que votre médecin vous a prescrits. Même si vous commencez à vous sentir mieux, vous devez prendre la totalité des médicaments afin de tuer tous les microbes.

APO-CEFPROZIL peut être pris avec ou sans aliments.

Mélangez bien la suspension reconstituée avant de la boire.

Surdosage :

Appelez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement en cas de surdosage.

Dose oubliée :

Appelez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement si vous oubliez de prendre une dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus courants sont la diarrhée, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-CEFPROZIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Cas graves seulement	Tous les cas	

<p>Réactions cutanées graves (RCG) (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, 				✓
--	--	--	--	---

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS A LIRE

douleurs corporelles, ganglions enflés, toux • Essoufflement, douleur ou malaise à la poitrine			
---	--	--	--

patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

N'oubliez pas de tenir APO-CEFPROZIL hors de la portée des enfants. APO-CEFPROZIL en poudre pour suspension orale doit être conservé à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Conservez la suspension orale reconstituée d'APO-CEFPROZIL au réfrigérateur (2 °C-8 °C) jusqu'à 14 jours. Conservez-la dans un contenant bien fermé. Jetez toute suspension restante après 14 jours.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Date de révision : 3 juin 2020

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour en savoir davantage au sujet de APO-CEFPROZIL :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les