

# Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr AURO-CEFROZIL**  
(cefprozil)

Comprimés à 250 mg et 500 mg

**Norme USP**

**Antibiotique**

**Auro Pharma Inc.**  
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, ON, L4L 8K8,  
CANADA

Numéro de contrôle de la présentation : 243286

Date de révision  
Le 22 septembre 2020

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE .....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	14
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>15</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES.....	16
MICROBIOLOGIE .....	17
TOXICOLOGIE.....	20
BIBLIOGRAPHIE.....	27
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>29</b>

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### AURO-CEFPROZIL

(cefprozil)

Comprimés, 250 et 500 mg

Norme USP

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 250 mg et à 500 mg	<p><b>Comprimés de cefprozil à 250 mg</b> Les comprimés de cefprozil à 250 mg contiennent l'équivalent de 250 mg de cefprozil sous forme de cefprozil monohydraté. Les ingrédients non médicinaux sont : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, l'additif FD &amp; C jaune n°6/ laque aluminique jaune orangé FCF, laque pharmaceutique, oxyde de fer noir et hydroxyde d'ammonium.</p> <p><b>Comprimés de cefprozil à 500 mg</b> Les comprimés de cefprozil à 500 mg contiennent l'équivalent de 500 mg de cefprozil sous forme de cefprozil monohydraté. Les ingrédients non médicinaux sont : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, laque pharmaceutique, oxyde de fer noir et hydroxyde d'ammonium.</p>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AURO-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 d'AURO-CEFPROZIL et des autres agents antibactériens, AURO-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**

AURO-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 (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES - Composition).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Hypersensibilité**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Avant d'amorcer le traitement par AURO-CEFPROZIL (cefprozil), on devrait interroger soigneusement le patient au sujet de réactions antérieures d'hypersensibilité à AURO-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 bêta-lactamines. 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 au 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 d'AURO-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.

### **Effets indésirables cutanés graves**

Des effets indésirables cutanés graves comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson syndrome (SSJ), et la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) ont été signalés en association avec un traitement par les bêta-lactames. Lorsqu'on soupçonne des effets indésirables cutanés graves, la prise d'AURO-CEFPROZIL doit être interrompue et un traitement adapté doit être initié et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

### **Gastro-intestinale**

#### **Maladie associée à *Clostridium difficile***

On a signalé des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* avec de nombreux antibiotiques, y compris le cefprozil. La gravité de la maladie associée à *Clostridium*

*difficile* peut varier de la diarrhée légère à la colite mortelle. Par conséquent, il importe de prendre en considération ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon lors d'une antibiothérapie. La maladie associée à *Clostridium difficile* a parfois été signalée plus de deux mois après l'administration d'une antibiothérapie.

L'antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent à la survenue de la maladie associée à *Clostridium difficile*. La maladie associée à *Clostridium difficile* peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et résister au traitement antibiotique.

Si on soupçonne ou confirme la présence de la maladie associée à *Clostridium difficile*, on doit prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent. Lorsque la maladie associée à *Clostridium difficile* est bénigne, elle répond généralement à l'arrêt du traitement par l'antibactérien non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut administrer des liquides, des électrolytes et des suppléments protéiques, ainsi qu'un antibiotique dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est prouvée. Il faut au besoin faire une évaluation chirurgicale, car dans certains cas graves, une chirurgie peut être nécessaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Anémie hémolytique**

AURO-CEFPROZIL NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ AUX PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ASSOCIÉE AUX CÉPHALOSPORINES SOUS PEINE DE PROVOQUER UNE HÉMOLYSE BEAUCOUP PLUS GRAVE.

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibiotiques de la classe des céphalosporines. Des cas graves d'anémie hémolytique, dont certains ont été mortels, ont été signalés tant chez des adultes que des enfants. Si une anémie survient pendant l'administration d'AURO-CEFPROZIL (cefprozil) ou au cours des deux ou trois semaines suivant le traitement, il faut envisager un diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines et interrompre le traitement jusqu'à ce que la cause de l'anémie ait pu être déterminée.

Les patients peuvent tirer des avantages d'une surveillance périodique des signes et symptômes d'anémie hémolytique, notamment par la mesure des paramètres hématologiques ou le dosage des anticorps induits par le médicament, s'il y a lieu (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

## **Rénal**

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 d'AURO-CEFPROZIL lorsque la clairance de la créatinine est  $\leq 30$  mL/min, car, dans ces cas, les concentrations plasmatiques de l'antibiotique peuvent s'élever ou se prolonger aux doses habituelles. Les céphalosporines, dont AURO-CEFPROZIL, devraient être administrées avec prudence aux patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques puissants, car ces agents semblent altérer la fonction rénale.

L'utilisation prolongée de 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.

Le cefprozil doit être prescrit avec prudence aux personnes ayant des antécédents médicaux de maladie gastro-intestinale, en particulier de colite.

## **Populations particulières**

### **Grossesse**

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/m<sup>2</sup>. 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.

### **Allaitement**

Moins de 1,0 % de la dose administrée à la femme allaitante est excrétée dans le lait. Certaines précautions sont de mise lorsque le 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 clearance rénale du médicament peut être réduite même si la clearance de la créatinine sérique est normale. Il peut être indiqué, dans ces cas, de réduire la dose ou la fréquence des prises.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les réactions indésirables entraînées par le cefprozil sont semblables à celles observées 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 fréquents (> 1 %) du médicament, observés au cours des essais cliniques**

Appareil/système	Effets indésirables considérés comme susceptibles d'être attribuables au médicament (n = 4227)	
	Effet	Pourcentage de patients présentant un effet indésirable
Système gastro-intestinal	Diarrhée	2,7
	Nausées	2,3
	Vomissements	1,4
Peau/hypersensibilité	Éruption cutanée	1,2

### **Effets indésirables peu fréquents (<1 %) du médicament, observés au cours des essais cliniques**

**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.

**Appareil gastro-intestinal :** douleurs abdominales (0,9 %).

**SNC :** rares cas d'étourdissements, d'hyperactivité, de céphalée, de nervosité, d'insomnie, de confusion et de somnolence (< 1 %) avec un lien de cause à effet incertain. Tous ces symptômes ont été réversibles.

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

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

#### **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 la créatinine sérique.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les réactions indésirables signalées lors des études de pharmacovigilance, mais qui n'avaient pas été observées lors des études cliniques, comprennent l'anaphylaxie (voir MISES EN GARDE), l'angioœdème, la maladie sérique, la colite, y compris la colite pseudomembraneuse (voir MISES EN GARDE), l'érythème polymorphe, la fièvre, le syndrome de Stevens-Johnson, la thrombocytopénie et la dermatite exfoliative. Les

données recueillies après commercialisation font état de cas de dyschromie dentaire. Le lien entre ces épisodes et l'administration de cefprozil est inconnu.

Des cas d'hépatotoxicité, y compris d'hépatite, ont été signalés après la commercialisation; dans certains de ces cas, on n'a pu exclure le rôle causal du cefprozil.

En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, observées 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 : nécrolyse épidermique toxique, dysfonctionnement rénal, néphropathie toxique, anémie aplasique, anémie hémolytique (voir MISES EN GARDE), 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'AURO-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 médicament-médicament**

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**

AURO-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)	500 mg, toutes les 24 h
Sinusite aiguë	250 mg ou 500 mg, toutes les 12 h
Infections de la peau et des structures dermiques	250 mg toutes les 12 h ou 500 mg, toutes les 24 h
Infections des voies urinaires non compliquées	500 mg, toutes les 24 h

#### **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 clearance de la créatinine > 30 ml/min. Chez ceux dont la clearance de la créatinine ≤ 30 ml/min, on devrait administrer 50 % de la dose standard à des intervalles posologiques standard. Le cefprozil étant en partie éliminé par hémodialyse, il devrait donc être administré après que celle-ci soit terminée.

#### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

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 animale, 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.

## **ACTIONS 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	6,1	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**

#### **Patients avec 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.)

#### **Patients avec 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 ( $\geq 65$  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**

Les comprimés de cefprozil devraient être entreposés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité excessive.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **COMPOSITION**

#### **Comprimés de cefprozil à 250 mg**

Les comprimés de cefprozil à 250 mg contiennent l'équivalent de 250 mg de cefprozil sous forme de cefprozil monohydraté. Les ingrédients non médicinaux sont : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, l'additif FD & C jaune n°6/ laque aluminique jaune orangé FCF, laque pharmaceutique, oxyde de fer noir et hydroxyde d'ammonium.

#### **Comprimés de cefprozil à 500 mg**

Les comprimés de cefprozil à 500 mg contiennent l'équivalent de 500 mg de cefprozil sous forme de cefprozil monohydraté. Les ingrédients non médicinaux sont : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, laque pharmaceutique, oxyde de fer noir et hydroxyde d'ammonium.

Les comprimés de cefprozil à 250 mg sont en forme de caplets orange, biconvexes, enrobés, portant l'inscription « C16 » sur un côté; ils contiennent 250 mg de cefprozil pour administration par voie orale.

Les comprimés de cefprozil à 500 mg sont en forme de caplets blancs, biconvexes, enrobés, portant l'inscription « C17 » sur un côté; ils contiennent 500 mg de cefprozil pour administration par voie orale.

Le cefprozil à 250 mg et à 500 mg est présenté en flacons PEHD de 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

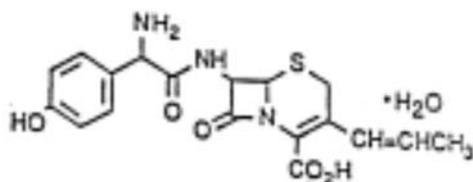
#### A. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : cefprozil

Nom chimique : 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 chimique :  $C_{18}H_{19}N_3O_5S \cdot H_2O$

Structure chimique :



Poids moléculaire : 407,44 g/mol

Description : Le cefprozil est un mélange d'isomères cis et trans dans une proportion 9 pour 1. C'est une poudre cristalline de couleur blanche à jaunâtre dont le point de fusion est de 197 °C. Le cefprozil est très peu soluble (< 1 mg/ml) dans l'acétone, le chloroforme, l'éthanol et l'isopropanol. Sa solubilité est d'environ 11 mg/ml dans le méthanol et de 1,6 mg/ml dans le diméthylsulfoxyde. Le cefprozil présente un coefficient de partage apparent octanol/eau de 0,01, à un pH de 6 et à 22 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude ouverte, croisée, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée au su auprès de 24 hommes, adultes en bonne santé, et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés Auro-Cefprozil (cefprozil) à 500 mg (à l'étude) (fabriqués par Aurobindo Pharma Limited, Inde, pour Auro Pharma Inc., Canada) à celle des comprimés Cefzil<sup>MC</sup> à 500 mg (Bristol-Myers Squibb Canada Inc.).

**Tableau résumant les données de biodisponibilité comparée**

Cefprozil (1 x 500 mg) À partir de données mesurées <b>Non corrigé pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (h.ng/ml)	42,1265 42,5878 (15,2)	41,1254 41,5491 (14,9)	102,43	100,21-104,71
ASC <sub>I</sub> (h.ng/ml)	42,4603 42,9275 (15,3)	41,4560 41,8832 (14,9)	102,42	100,23-104,67
C <sub>max</sub> (ng/ml)	12,5337 12,6772 (15,5)	12,2172 12,3592 (15,2)	102,59	97,01-108,49
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,75 (1,25-3,50)	1,75 (1,00-3,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>+</sup> (h)	1,405 (12,2)	1,381 (12,0)		

\* Comprimés Auro-Cefprozil à 500 mg fabriqués par Aurobindo Pharma Limited, Inde, pour Auro Pharma Inc., Canada)

† Comprimés Cefzil<sup>MC</sup> à 500 mg (Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé en tant que médiane (fourchette)

+ Exprimé seulement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## 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 céfador lors de l'hydrolyse de type bêta-lactamase 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 <sub>50</sub> µg/ml	CMI <sub>90</sub> 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. agalactiae</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. haemolyticus</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. Aërococcus</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		

Organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	Forte CMI	CMI <sub>50</sub> µg/ml	CMI <sub>90</sub> µg/ml
<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	1,223	4,948
Esp. <i>Pseudomonas</i> VE-2	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		> 78,793
<i>C. freundii</i>	14	0,500	> 128,000	11,314	
<i>C. diversus</i>	9	0,500	8,000	0,749	1,711
<i>K. pneumoniae</i>	68	0,032	32,000	0,660	
<i>K. ozænae</i>	1	4,000	4,000		7,464
<i>K. oxytoca</i>	11	0,125	32,000	1,122	> 128,000
<i>E. cloacae</i>	38	8,000	> 128,000	38,055	> 76,109
<i>E. aerogenes</i>	15	16,000	> 128,000	24,675	
<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		> 128,000
<i>S. marcescens</i>	10	4,000	> 128,000	> 128,000	6,662
<i>P. mirabilis</i>	66	0,250	8,000	3,143	
<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	3,864
<i>H. influenzae</i>	11	0,125	8,000	0,771	6,964
<i>H. influenzae</i> (P+)	14	1,000	16,000	2,692	4,550
<i>H. influenzae</i> (P-)	77	0,250	32,000	0,887	
<i>H. parainfluenzae</i>	9	0,016	1,000	0,223	
<i>H. parainfluenzae</i> (P+)	1	1,000	1,000		
Esp. <i>Flavobacterium</i>	1	1,000	1,000		> 128,000
<i>A. anitratus</i>	22	4,000	> 128,000	84,449	> 95,339
<i>A. lwoffii</i>	17	1,000	> 128,000	8,980	
<i>A. haemolyticus</i>	1	64,000	64,000		
<i>M. catarrhalis</i>	9	0,500	4,000	0,917	2,297
<i>M. catarrhalis</i> (P+)	32	0,064	4,000	0,707	
<i>M. catarrhalis</i> (P-)	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 d'*Enterococcus faecium* et contre la plupart des souches *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Morganella morgani*, *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 doivent 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 devrait être 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 peuvent être 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 (µg/ml)	Interprétation
≤ 8	(S) Sensible
16	(MS) Modérément sensible
≥ 32	(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 (µg/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 <sub>50</sub> estimée (mg/kg)
Mouse Swiss-Webster	M (5) F (5)	Gavage (200 mg/ml de suspension)	> 5 000
Rat Sprague-Dawley	M (5) F (5)	Gavage (200 mg/ml de suspension)	> 5 000
Rat Sprague-Dawley	M (15)** F (15)**	Gavage (250 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.

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 locale minimale de la muqueuse gastrique chez 3 des 20 rats à une dose de 1 500 mg/kg. Passagèrement, selles molles 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 correspondant. Incidence reliée à la dose des selles molles ou liquides attribuables à l'effet antibiotique entérique.
Rat (CD/Charles River)	M F	20 20	0, 250, 750, 1500 (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 correspondant. 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'administration	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 gain de poids et la consommation de nourriture. Aucun changement correspondant 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'adm.	Résultats
<b>SEGMENT I</b>				
Rat (Sprague-Dawley)	20M, 35F	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 <sup>e</sup> jour de gestation ou au 21 <sup>e</sup> 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 du poids corporel au cours de la lactation. Aucun signe de tératogénéicité. 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 <sub>1</sub> .
Rat (CrI:CoBS CD(SD)Br)	30F	0, 100, 250 et 500 mg/kg comme suit : F : 15 jours avant l'accouplement avec des M non traités au 20 <sup>e</sup> jour de gestation ou au 21 <sup>e</sup> 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.
<b>SEGMENT II</b>				
Souris (CrI:CD(ICR) Br)	43F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg à partir du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	Gavage*	Aucune preuve de tératogénéicité ou d'embryotoxicité.
Rat (Sprague-Dawley CD)	35F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg du 7 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> 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

Espèces (souche)	Nombre d'animaux et sexe / dose	Doses et fréquence de cefprozil	Voie d'adm.	Résultats
				développement des descendants au cours de la lactation et de la période après sevrage.
Lapin (New Zealand White)	22F	0, 5, 20, 40 mg/kg du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de la 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 poids corporel. Aucune toxicité chez la mère.
<b>SEGMENT III</b>				
Rat (Sprague-Dawley CD)	22F	0, 150, 300 et 900 mg/kg/jour du 17 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> jour de la mise bas		

\*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 n'a été observée 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<sup>e</sup> au 11<sup>e</sup> 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 ovariennes des 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).

## **BIBLIOGRAPHY**

1. Arguedas AG, 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. Supplement C:19-32, January 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.* Supplement E:1-2, February 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.* Supplement C:10-18, January 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. Supplement C:33-43, January 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, April 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.* Supplement C:56-67, January 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. Supplement C:44-55, January 1992
17. World Almanac® and Book of Facts 1994, Mahwab, N.J.
18. Monographie de produit - Cefzil (cefprozil) comprimés à 250 mg et à 500 mg et poudre pour suspension buvable à 125 mg/5 mL et à 250 mg/5 mL. Bristol-Myers Squibb Canada Inc. Date de révision : le 14 août 2012.
19. APO-CEFPROZIL, comprimés à 250 mg et à 500 mg, Numéro de contrôle 235587, Monographie de produit, APOTEX INC. Date de révision : le 3 juin 2020.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr AURO-CEFPROZIL**  
(Cefprozil)

Comprimés, 250 et 500 mg

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'homologation d'AURO-CEFPROZIL pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AURO-CEFPROZIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**Conservez ces renseignements à proximité du médicament au cas où vous auriez besoin de les relire.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

AURO-CEFPROZIL est le nom de marque générique d'un médicament appelé « cefprozil ».

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

AURO-CEFPROZIL est indiqué pour le traitement des :

- Infections des voies respiratoires
- Infections des voies urinaires
- Infections de la peau
- Sinusites aiguës

*Les médicaments antibactériens comme AURO-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 AURO-CEFPROZIL exactement comme il vous a été prescrit. Une utilisation incorrecte ou excessive d'AURO-CEFPROZIL pourrait causer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par AURO-CEFPROZIL (résistance). Cela signifie qu'AURO-CEFPROZIL pourrait ne plus être efficace pour vous plus tard. Ne partagez pas votre médicament.*

Pour en savoir plus sur les autres utilisations possibles, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Les effets de ce médicament :**

AURO-CEFPROZIL est un antibiotique.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas AURO-CEFPROZIL si vous avez déjà eu une réaction allergique au cefprozil ou à l'un des composants du produit ou de son contenant (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont :).

**L'ingrédient médicinal est :**

Le cefprozil monohydraté.

**Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

AURO-CEFPROZIL (comprimés de cefprozil à 250 mg et à 500 mg) contient de la cellulose microcristalline, du glycolate d'amidon sodique, du stéarate de magnésium. Les comprimés à 250 mg contiennent également du dioxyde de titane, de l'hypromellose, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80, FD et C jaune n° 6 / de la laque d'aluminium FCF au jaune orangé, de la laque pharmaceutique, de l'oxyde de fer noir et de l'hydroxyde d'ammonium et les comprimés à 500 mg contiennent du dioxyde de titane, de l'hypromellose, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80, FD et C jaune n° 6 / de la laque d'aluminium au jaune orangé, de la laque pharmaceutique, de l'oxyde de fer noir et de l'hydroxyde d'ammonium.

**Les formes posologiques sont :**

Comprimés à 250 et 500 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Avant de commencer à prendre AURO-CEFPROZIL et afin d'obtenir le meilleur traitement possible assurez-vous d'informer votre médecin si vous êtes dans une des situations suivantes :

- Vous êtes allergique aux pénicillines, aux céphalosporines, au cefprozil ou à tout autre médicament;
- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir ou si vous allaitez;
- Ce médicament ne convient pas aux enfants de moins de 6 mois;
- La prudence est de mise lorsque le cefprozil est employé chez des patients âgés atteints d'une maladie chronique ou vivant en établissement.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Les médicaments pouvant interagir avec AURO-CEFPROZIL comprennent les antibiotiques aminoglycosides et le probénécide.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre AURO-CEFPROZIL.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Adultes (13 ans et plus)**

**Posologie habituelle :**

Infections des voies respiratoires et urinaires : 500 mg une fois par jour.

Infections cutanées : 250 mg toutes les 12 heures ou 500 mg une fois par jour.

Sinusite aiguë : 250 mg ou 500 mg, toutes les 12 heures.

**Surdose :**

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité d'AURO-CEFPROZIL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien en cas de dose oubliée.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée, les nausées, les vomissements ou la douleur abdominale.

*Cette liste d'effets secondaires N'EST PAS complète. Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez des effets secondaires inattendus à la suite du traitement au moyen d'AURO-CEFPROZIL.*

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Graves réactions cutanées indésirables</b> (graves réactions cutanées qui peuvent aussi affecter d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> <li>Desquamation de la peau, ou formation d'ampoules (avec ou sans pus) qui</li> </ul>			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
peut également affecter vos yeux, votre bouche, votre nez ou vos organes génitaux, démangeaisons, grave éruption cutanée, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de coloration de la peau (rougeurs, jaunissement, peau violacée) • Enflure et rougeur des yeux ou du visage • Sensation pseudogrippal, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux • Essoufflement, douleur ou inconfort thoracique			

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez AURO-CEFPROZIL à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive. Garder de la portée et de la vue des enfants.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'AURO-CEFPROZIL :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez ce document destiné aux patients et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en visitant le site de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>) ou en appelant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

**Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, Ontario L4L 8K8,  
Canada

Date de révision : Le 22 septembre 2020.