

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **PrTARO-CEFPROZIL**

**cefprozil en poudre pour suspension orale, USP**

**125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL de cefprozil sous forme de cefprozil monohydrate, après reconstitution**

**USP**

**Antibiotique**

**Sun Pharma Canada Inc.  
126 East Drive  
Brampton, ON  
L6T 1C1**

**Date de révision:  
Le 21 septembre 2020**

**Numéro de contrôle : 242740**

## 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 .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	8
SURDOSAGE .....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	12
RECONSTITUTION .....	12
ENTREPOSAGE DE LA SUSPENSION RECONSTITUÉE .....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
 <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	 <b>14</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	14
ESSAIS CLINIQUES .....	15
MICROBIOLOGIE .....	16
TOXICOLOGIE .....	18
RÉFÉRENCES .....	25
 <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	 <b>27</b>

**PrTARO-CEFPROZIL**  
**cefprozil en poudre pour suspension orale, USP**

**125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL de cefprozil sous forme de cefprozil monohydrate,  
après reconstitution**

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

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

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

TARO-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 bêta-lactamases positives et négatives), 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*.

Des cultures et des études de sensibilité doivent être réalisées le cas échéant.

*Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de TARO-CEFPROZIL et des autres agents antibactériens, TARO-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

TARO-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 TARO-CEFPROZIL (cefprozil), ON DEVRAIT INTERROGER SOIGNEUSEMENT LE PATIENT AU SUJET DE RÉACTIONS ANTÉRIEURES D'HYPERSENSIBILITÉ À 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 TARO-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 TARO-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 TARO-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 TARO-CEFPROZIL (cefprozil) lorsque la clairance de la créatinine  $\leq 30$  mL/min, car, dans ces cas, les concentrations plasmatiques de l'antibiotique peuvent s'élever ou se prolonger aux doses habituelles. Les céphalosporines, dont TARO-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/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.

### **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 énumérés ci-dessus qui ont été observés chez les patients traités par le cefprozil, les effets indésirables suivants et des tests de laboratoire modifiés ont été rapportés pour les antibiotiques de la classe des céphalosporines. Anaphylaxie, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, fièvre, insuffisance rénale, néphropathie toxique, anémie aplasique, anémie hémolytique, hémorragie, allongement du temps de Quick, tests de Coombs positifs, élévation du LDH, pancytopenie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopenie.

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 de TARO-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

TARO-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

**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* (mcg/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 mcg/mL et 600 mcg/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 mcg/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 ( $\geq 65$  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**

La poudre pour suspension orale TARO-CEFPROZIL devrait être entreposée à la température ambiante (entre 15 et 30°C), à l'abri de la lumière et de l'humidité excessive.

## **RECONSTITUTION**

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

<b>Poudre TARO- CEFPROZIL pour suspension orale</b>	<b>Taille du flacon (mL)</b>	<b>Diluant (eau) ajouté au flacon (mL)</b>	<b>Volume approximatif (mL)</b>	<b>Concentration finale</b>
125 mg/5 mL	50	40	50	125 mg/5 mL
	75	60	75	125 mg/5 mL
	100	80	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

Pour faciliter la préparation, on peut ajouter l'eau en deux portions. Bien mélanger après avoir ajouté chaque portion et avant d'utiliser la solution.

## **ENTREPOSAGE DE LA SUSPENSION RECONSTITUÉE**

La suspension orale TARO-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**

La poudre TARO-CEFPROZIL pour suspension orale contient du cefprozil équivalent à 125 ou à 250 mg de cefprozil monohydraté par 5 mL de solution reconstituée.

TARO-CEFPROZIL poudre pour suspension buvable est disponible sous forme de poudre granulée de couleur rose jaunâtre formant une suspension de couleur rose jaunâtre lors de la constitution avec de l'eau. La suspension résultante a une saveur fruitée caractéristique.

La poudre TARO-CEFPROZIL pour suspension orale contient également de l'aspartame, acide citrique anhydre, dioxyde de silice colloïdal, laque d'aluminium FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n°6 laque d'aluminium, saveur de gomme fruitée 912, saveur cerise 594 SD, glycine, polysorbate 80, émulsion de siméthicone, benzoate sodique, chlorure de sodium, cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose de sodium et sucrose.

La poudre TARO-CEFPROZIL 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL pour la suspension orale sont disponibles dans des flacons de 50 mL, 75 mL et 100 mL.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

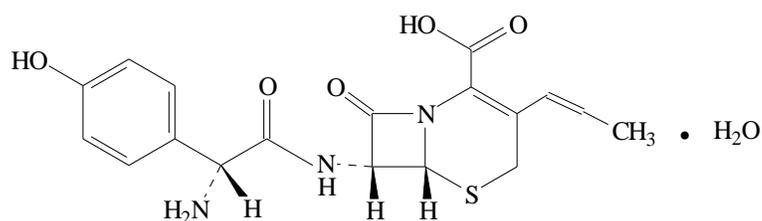
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Médicament

Dénomination commune: cefprozil

Dénomination 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 développée (Poids moléculaire):  $C_{18}H_{19}N_3O_5S \cdot H_2O$  (407,44 g/mol)



#### Propriétés physicochimiques :

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 légèrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'alcool. Le cefprozil présente un coefficient de partage apparent octanol/eau de 0,01, à un pH de 6 et à 22 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude croisée, randomisée, à l'insu, sur la bioéquivalence d'une seule dose a été menée chez 35 hommes et femmes volontaires en bonne santé et à jeun afin d'évaluer la poudre pour suspension orale TARO-CEFPROZIL. L'étude a comparé le taux et l'ampleur de l'absorption d'une seule dose orale de cefprozil en poudre pour suspension orale après l'administration de TARO-CEFPROZIL (250 mg de cefprozil/5 ml) ou de Cefzil<sup>MC</sup> Bristol-Myers Squibb Canada Inc. (250 mg de cefprozil/5 ml). Les tableaux ci-dessous résument les paramètres pharmacocinétiques :

<b>Cefprozil</b> <b>(Une seule dose de 250 mg : 5 ml de solution à 250 mg/5 ml)</b> <b>À partir des données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)</b>				
Paramètre	Spécimen*	Référence†	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (mcg·h/mL)	13,6470 14,198 (29,7%)	12,3294 12,754 (28,7%)	111	108 – 114
ASC <sub>I</sub> (mcg x hr/mL)	13,9462 14,491 (29,3%)	12,6137 13,039 (28,5%)	111	108 – 114
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	4,9396 5,138 (30,0%)	4,7046 4,884 (28,9%)	105	101 – 109
T <sub>max</sub> § (hrs)	1,194 (25,5%)	1,164 (20,1%)		
T <sub>1/2</sub> § (hrs)	1,401 (16,4%)	1,360 (17,7%)		

\* Poudre pour suspension orale TARO-CEFPROZIL à 250 mg/5 ml (Sun Pharma Canada Inc.).

† Poudre pour suspension orale CEFZIL<sup>MC</sup> à 250 mg/5 ml (Bristol-Myers Squibb Canada Inc.).

§ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (coefficient de variation 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 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 <sub>50</sub> mcg/mL	CMI <sub>90</sub> mcg/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	31,000	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		
<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. ozæne</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. parainfluenzæ</i>	9	0,016	1,000	0,223	
<i>H. parainfluenzæ (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. hæmolyticus</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 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 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 (µg/mL)	Interprétation
≤ 8	(S) sensible
16	(MS) moyennement 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> 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**

<b>Espèces (souche)</b>	<b>Sexe</b>	<b>Nombre/ groupe</b>	<b>Dose de cefprozil (mg/kg/jour)</b>	<b>Voie d'admini- stration</b>	<b>Durée</b>	<b>Effets</b>
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
<b>I<sup>er</sup> SEGMENT</b>				
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 <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 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 <sub>1</sub> .
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 <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>II<sup>e</sup> SEGMENT</b>				
Souris (CrI:CD(ICR)Br)	43 F	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 tératogénicité ou d'embryotoxicité.
Rat (Sprague-Dawley CD)	35 F	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 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 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> 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 poids corporel. Aucune toxicité chez la mère.
<b>III<sup>e</sup> SEGMENT</b>				
Rat (Sprague-Dawley CD)	35F	0, 150, 300 et 900 mg/kg/jour du 17 <sup>e</sup> au 21 <sup>e</sup> 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 <sub>1</sub> 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<sup>e</sup> au 1<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 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, Mahwah, 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. Date de révision : le 21 octobre 2008.
19. Product Monograph for APO-CEFPROZIL 125 mg/5mL and 250 mg/5 mL Powder for Oral Suspension, Date of Revision: June 3, 2020, Control#235590

## RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS À LIRE

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

**PrTARO-CEFPROZIL**  
cefprozil pour suspension orale, USP

125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL de cefprozil sous forme de cefprozil monohydrate, après reconstitution

Ce dépliant est la partie III d'une « monographie de produit » en trois parties publiée lorsque TARO-CEFPROZIL a été approuvé pour la vente au Canada et est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne vous dira pas tout sur TARO-CEFPROZIL. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le médicament.

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

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

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

#### Les effets de ce médicament :

TARO-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 TARO-CEFPROZIL (voir la section « Ingrédients non médicinaux importants » ci-dessous).

#### Ingrédient médicinal :

TARO-CEFPROZIL poudre pour suspension buvable contient l'ingrédient actif cefprozil sous forme de cefprozil monohydrate

#### Ingrédients non médicinaux importants :

TARO-CEFPROZIL en poudre pour suspension orale contient également de l'aspartame, acide citrique anhydre, dioxyde de silice colloïdal, laque d'aluminium FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n°6 laque d'aluminium, saveur de gomme fruitée 912, saveur cerise 594 SD, glycine, polysorbate 80, émulsion de siméthicone, benzoate sodique, chlorure de sodium, cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose de sodium et sucrose.

#### Formes pharmaceutiques offertes :

Poudre pour suspension orale (125 mg/5 ml ou 250 mg/5 ml une fois reconstitué).

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de commencer à prendre TARO-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 TARO-CEFPROZIL incluent les antibiotiques aminoglycosidiques et le probénécide.

Avant de prendre TARO-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 À 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.

TARO-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 de TARO-CEFPROZIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Ces graves seulement	Tous les cas	
<p><b><u>Réactions cutanées graves</u></b> (RCG) (réactions cutanées graves pouvant aussi toucher d'autres organes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Enflure ou rougeur des yeux ou du visage</li> <li>• Symptômes semblables à ceux de la grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, ganglions enflés, toux</li> <li>• Essoufflement, douleur ou malaise à la poitrine</li> </ul>			v

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

N'oubliez pas de tenir TARO-CEFPROZIL hors de la portée des enfants. TARO-CEFPROZIL en poudre pour suspension orale doit être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité excessive.

Conservez la suspension orale reconstituée de TARO-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.

**RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS À LIRE****Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour obtenir des informations sur la façon dont faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou alors
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Pour en savoir davantage au sujet de TARO-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 patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>). Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-866-840-1340.

Ce dépliant a été préparé par Sun Pharma Canada Inc.

Date de révision : le 21 septembre 2020