

Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PART IE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	31

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AURO-CEFPROZIL (cefprozil)

Comprimés de cefprozil, USP
250 mg et 500 mg de cefprozil (sous forme de cefprozil monohydraté), Orale

Cefprozil pour suspension orale, USP

125 mg and 250 mg of cefprozil (as cefprozil monohydrate) per 5 mL, Oral

Antibiotique

Auro Pharma Inc.

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada.

Date de révision :
22 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270128

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PART IE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
STORAGE ET STABILITÉ.....	15
FORMES GALÉNIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES	18
MICROBIOLOGIE.....	19
TOXICOLOGIE.....	23
REFERENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS	31

PrAURO-CEFPROZIL
(cefprozil)
Comprimés, 250 et 500 mg

Poudre pour suspension orale 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tout Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 250 mg, 500 mg	Comprimés de cefprozil 250 mg Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon de sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6/jaune soleil FCF, vernis à la gomme-laque, oxyde de fer noir et hydroxyde d'ammonium. Comprimés de cefprozil 500 mg Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon de sodium, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, vernis à la gomme-laque, oxyde de fer noir et hydroxyde d'ammonium.
Orale	Poudre pour suspension orale 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL	Saccharose, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, émulsion de siméthicone, polysorbate 80, aspartame, glycine, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, amidon alimentaire modifié, rouge FD&C n° 3 et arôme artificiel de gomme à mâcher.

INDICATIONS ET UTILISATION 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

Mises en garde et précautions importantes	
Hypersensibilité	
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 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 AURO-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.

Général

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.

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 AURO-CEFPROZIL. Administrer un traitement approprié et prendre les mesures qui conviennent.

Gastro-intestinale

Maladie associée à Clostridium difficile

On a signalé des cas de maladie associée à Clostridium difficile avec de nombreux antibiotiques, y compris la 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 mégacolon 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).

Phénylcétonuriques

AURO-CEFPROZIL pour suspension orale contient de l'aspartame, une source de phénylalanine.

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 (cefprozil) lorsque

la clearance de la créatinine ≤ 30 mL/min, car, dans ces cas, les concentrations plasmatiques de l'antibiotique peuvent s'élever ou se prolonger aux doses habituelles. Les céphalosporines, dont 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 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.

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

Populations particulières

Utilisation pendant la 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 (1000 mg) correspondant à des doses équivalentes en mg/m². Elles n'ont révélé aucun effet nocif chez le fœtus. Toutefois, aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Étant donné que les études portant sur la reproduction animale ne traduisent pas toujours la réponse observée chez l'humain, on ne devrait utiliser ce médicament au cours de la grossesse que si les effets bénéfiques éventuels justifient les risques possibles.

Mères allaitantes

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.

Usage pédiatrique

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).

Usage gériatrique

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.

EFFETS 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 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 = 4 227)	
	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

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.

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

Anomalies des résultats des 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:

Hépatobiliaire: des concentrations d'AST, d'ALT, de phosphatase alcaline et de bilirubine.

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 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'angioedème, la maladie sérique, la colite y compris l'entéocolite muco-membraneuse (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: érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, 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, pancytopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie.

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 médicamenteuses- 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

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

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 12h

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 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 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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 heures	4 heures	8 heures	
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 mcg/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 mcg/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 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.

Geriatrics

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

Pédiatrie

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.

A. RECONSTITUTION

Avant de délivrer le médicament, le pharmacien doit constituer la poudre sèche avec de l'eau comme suit :

Cefprozil poudre pour	Taille de la bouteille	Diluant (eau) ajouté au	Volume disponible	Concentration finale
----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------	---------------------------------

suspension orale	(mL)	flacon (mL)	approximatif (mL)	
125 mg/5mL	75	54	75	125mg/5mL
	100	72	100	125mg/5mL
250 mg/5mL	75	54	75	250mg/5mL
	100	72	100	250mg/5mL

Pour faciliter la préparation, l'eau peut être ajoutée en deux portions. Bien agiter après chaque ajout et avant l'utilisation.

B. STORAGE ET STABILITÉ

Comprimés d'AURO-CEFPROZIL : conserver à température ambiante (15 - 30°C) et à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive.

Suspension orale AURO-CEFPROZIL

- **Poudre** : à conserver à température ambiante (15 - 30°C). Tenir à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive
- **Suspension reconstituée** : à conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant un maximum de 14 jours. Garder le récipient hermétiquement fermé. Jeter la partie non utilisée après 14 jours.

C. FORMES GALÉNIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

COMPRIMÉS d'AURO-CEFPROZIL :

Comprimés de cefprozil 250 mg. Chaque comprimé contient :

- **Ingrédient médicamenteux** : 250 mg de cefprozil (sous forme de cefprozil monohydraté).
- **Ingrédients non médicinaux** : Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6/jaune soleil FCF, vernis à la gomme-laque, oxyde de fer noir et hydroxyde d'ammonium.

Comprimés de cefprozil 500 mg : Chaque comprimé contient :

- **Ingrédient médicamenteux** : 500 mg de cefprozil (sous forme de cefprozil monohydraté).
- **Ingrédients non médicinaux** : Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, polysorbate 80, vernis à la gomme-laque, oxyde de fer noir et hydroxyde d'ammonium.

Les comprimés de cefprozil 250 mg sont des comprimés de couleur orange, biconvexes, enrobés d'un film, sous forme de capsule, portant l'inscription "C16" sur une face, contenant 250 mg de cefprozil pour administration par voie orale.

Les comprimés de cefprozil 500 mg sont des comprimés blancs biconvexes, enrobés d'un film, portant l'inscription "C17" sur une face, contenant 500 mg de cefprozil pour l'administration par voie orale.

Les comprimés de cefprozil 250 mg et 500 mg sont disponibles en bouteille HDPE de 100 unités.

AURO-CEFPROZIL EN POUDRE POUR SUSPENSION ORALE :

La poudre AURO-CEFPROZIL pour suspension orale est une poudre granulaire rose pâle contenant de l'amidon alimentaire modifié.

La poudre d'AURO-CEFPROZIL pour suspension orale est présentée sous forme de.. :

- Cefprozil pour suspension orale 125 mg/5 mL
- Cefprozil pour suspension orale 250 mg/5 mL

La poudre AURO-CEFPROZIL pour suspension orale (125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL) est disponible en flacons HDPE de 75 mL et 100 mL.

Cefprozil en poudre pour suspension orale 125 mg/5 mL

- **Ingrédient médicamenteux :** Chaque 5 mL de suspension orale reconstituée contient : 125 mg de cefprozil (sous forme de cefprozil monohydraté).
- **Ingrédients non médicamenteux :** Saccharose, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, émulsion de siméthicone, polysorbate 80, aspartame, glycine, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, amidon alimentaire modifié, rouge FD&C n° 3 et arôme artificiel de gomme à mâcher

Cefprozil en poudre pour suspension orale 250 mg/5 mL

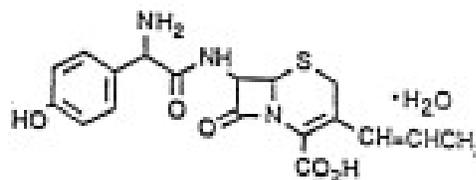
- **Ingrédient médicamenteux :** Chaque 5 mL de suspension orale reconstituée contient : 250 mg de cefprozil (sous forme de cefprozil monohydraté).
- **Ingrédients non médicamenteux :** Saccharose, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, émulsion de siméthicone, polysorbate 80, aspartame, glycine, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, amidon alimentaire modifié, rouge FD&C n° 3 et arôme artificiel de gomme à mâcher.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

MÉDICAMENT

Nom propre :	Cefprozil
Nom chimique :	Acide (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[(<i>R</i>)-2-amino-2-(<i>p</i> -hydroxyphényl) acétamido]-8-oxo-3-propényl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique
Formule moléculaire :	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₅ S·H ₂ O
Formule structurelle :	



Poids moléculaire :	407.44 g/mol
Propriétés physico-chimiques :	Le cefprozil est un mélange d'isomères cis et trans dans un rapport de 9:1. Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline de couleur blanche à jaunâtre dont le point de fusion est de 197°C. Il est faiblement soluble (< 1 mg/mL) dans l'acétone, le chloroforme, l'éthanol et l'isopropanol et a une solubilité approximative de 11 mg/mL dans le méthanol et de 1,6 mg/mL dans le sulfoxyde de diméthyle. Le cefprozil a un coefficient de partage apparent octanol/eau de 0,01 à pH6 et à 22°C.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité orale, ouverte, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, croisée, à dose unique, d'Auro-Cefprozil (Cefprozil) en comprimés de 500 mg (fabriqué par Aurobindo Pharma Ltd., Inde, pour Auro Pharma Inc., Canada) et de Cefzil^{MC} en comprimés de 500 mg (Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) a été menée à jeun chez 24 sujets humains adultes mâles en bonne santé.

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

Cefprozil (1 × 500 mg) À partir de données mesurées Non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	90 % Intervalle de confiance
AUC _T (mg.hr /mL)	42,1265 42,5878 (15,2)	41,1254 41,5491 (14,9)	102,43	100,21-104,71
AUC _I (mg,hr /mL)	42,4603 42,9275 (15,3)	41,4560 41,8832 (14,9)	102,42	100,23-104,67
C _{MAX} (mg/mL)	12,5337 12,6772 (15,5)	12,2172 12,3592 (15,2)	102,59	97,01-108,49
T _{MAX} ³ (h)	1,75 (1,25-3,50)	1,75 (1,00-3,50)		
T _½ ⁴ (h)	1,405 (12,2)	1,381 (12,0)		

¹ Comprimés d'Auro-Cefprozil 500 mg fabriqués par Aurobindo Pharma Limited, en Inde, pour Auro Pharma Inc. au Canada.

² Comprimés de CefzilTM 500 mg (Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) achetés au Canada.

³ Indiqué uniquement sous forme de médiane (intervalle).

⁴ Indiqué uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV%).

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude ouverte, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, croisée, à dose unique et comparative de biodisponibilité orale d'Auro-Cefprozil (Cefprozil) 250 mg/5 mL de poudre pour suspension orale (fabriquée par Aurobindo Pharma Ltd., Inde, pour

Auro Pharma Inc., Canada) et de Cefzil^{MC} 250 mg/5 mL de poudre pour suspension orale (Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) a été menée à jeun auprès de 14 hommes adultes en santé.

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

Cefprozil				
Une dose unique de 250 mg ; 5 mL de 250 mg/ 5mL de poudre pour suspension orale				
À partir de données mesurées				
Non corrigées pour la puissance				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	90 % Intervalle de confiance
AUC _T (mg.hr/mL)	19,22 19,441 (15,82)	18,03 18,192 (13,64)	106,62	102,69- 110,70
AUC _I (mg,hr /mL)	20,97 21,143 (13,44)	19,70 19,814 (10,77)	106,44	103,80- 109,15
C _{MAX} (mg/mL)	7,84 7,881 (10,81)	6,94 6,991 (12,10)	112,87	108,81- 117,09
T _{MAX} ³ (h)	1,13 (0,75-2,50)	1,25 (1,00-2,50)		
T _½ ⁴ (h)	1,12 (9,99)	1,14 (9,35)		

¹Auro-Cefprozil 250 mg/5 mL poudre pour suspension orale fabriquée par Aurobindo Pharma Limited, Inde, pour Auro Pharma Inc. Canada.

²Le CefzilTM 250 mg/5 mL en poudre pour suspension orale (Bristol-Myers Squibb Canada Inc.) a été acheté au Canada.

³Indiqué uniquement sous forme de médiane (fourchette)

⁴Indiqué uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV%).

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 ₅₀ mcg/mL	CMI ₉₀ mcg/mL
<i>Corynebacterium Sp.</i>	13	≤0.008	4.000	<0.008	0.104
<i>S. faecalis</i>	77	0.500	16.000	5.369	8.211
<i>Strep. (Group A)</i>	309	≤0.008	1.000	0.015	0.088
<i>Strep. (Beta hemolytic)</i>	1	0.016	0.016		
<i>S. agalactiae</i>	1	0.250	0.250		
<i>S. intermedius</i>	1	0.125	0.125		
<i>Strep. (Group G)</i>	32	≤0.008	0.500	0.025	0.150
<i>Strep. (Group C)</i>	28	0.016	0.500	0.018	0.339
<i>Enterococcus</i>	2	8.000	8.000		
<i>Strep. (Group F)</i>	8	0.064	1.000	0.157	
<i>S. salivarius</i>	1	0.064	0.064		
<i>Strep. (Group B)</i>	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>Micrococcus Sp.</i>	2	0.032	0.250		
<i>Aerococcus Sp.</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	1.223	>78.793
<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		
<i>P. cepacia</i>	1	>128.000	>128.000		
<i>Pseudomonas Sp. 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		
<i>C. freundii</i>	14	0.500	>128.000	11.314	

Organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	Forte CMI	CMI ₅₀ mcg/mL	CMI ₉₀ mcg/mL
<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. ozaenae</i>	1	4.000	4.000		
<i>K. oxytoca</i>	11	0.125	32.000	1.122	7.464
<i>E. cloacae</i>	38	8.000	>128.000	38.055	>128.000
<i>E. aerogenes</i>	15	16.000	>128.000	24.675	>76.109
<i>E. sakazakii</i>	1	8.000	8.000		
<i>E. geroviae</i>	2	2.000	8.000		
<i>H. alvei</i>	1	16.000	16.000		
<i>S. marcescens</i>	10	4.000	>128.000	>128.000	>128.000
<i>P. mirabilis</i>	66	0.250	8.000	3.143	6.662
<i>P. vulgaris</i>	3	>128.000	>128.000		
<i>M. morgani</i>	7	4.000	>128.000	>128.000	
<i>P. stuartii</i>	1	16.000	16.000		
<i>E. agglomerans</i>	8	0.500	>128.000	2.000	
<i>H. influenzae</i>	11	0.125	8.000	0.771	3.864
<i>H. influenzae (P+)</i>	14	1.000	16.000	2.692	6.964
<i>H. influenzae (P-)</i>	77	0.250	32.000	0.887	4.550
<i>H. parainfluenzae</i>	9	0.016	1.000	0.223	
<i>H. parainfluenzae (P+)</i>	1	1.000	1.000		
<i>Flavobacterium Sp.</i>	1	1.000	1.000		
<i>A. anitratus</i>	22	4.000	>128.000		
<i>A. lwoffii</i>	17	1.000	>128.000		
<i>A. haemolyticus</i>	1	64.000	64.000	84.449	>128.000
<i>M. catarrhalis</i>	9	0.500	4.000	8.980	>95.339
<i>M. catarrhalis (P+)</i>	32	0.064	4.000		
<i>M. catarrhalis (P-)</i>	4	0.032	2.000	0.917	
<i>A. hydrophilia</i>	1	1.000	1.000	0.707	

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 tests

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 mcg 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 mcg 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 (mcg/mL)	Interprétation
≤18	(S) sensible
16	(MS) moyennement sensible
≥14	(R) résistant

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

Micro-organisme	CMI (mcg/mL)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	4–16
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1 – 4

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	>32
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.25 - 1

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces - souche	Sex (N)	Voie d'administration gavage	DL ₅₀ évaluée (mg/kg)
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	(200 mg/mL de suspension) gavage	>5000
Rat Sprague-Dawley	M (5) F (5)	(200 mg/mL de suspension) gavage	>5000
Rat Sprague-Dawley	M (15)** F (15)**	(200 mg/mL de suspension) Gavage *CMC 0,5%	>5000
Singe Cynomolgus	M (1) F (1)	(200 mg/mL de suspension) gavage	>3000
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	voie intrapéritonéale	>5000
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	voie sous-cutanée	>5000

* 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	M	10	0, 250, 750,	Gavage	4	Augmentation légère du

CD/Charles River)	F	10	1 500 (*CMC 0,5 %)		semaines	<p>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.</p> <p>Érosion locale minimale de la muqueuse gastrique chez 3 des 20 rats à une dose de 1 500 mg/kg.</p> <p>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.</p>
Singe (Cynomolgus)	M F	2 2	0, 50, 200, 600	Gavage	1 mois	<p>Salivation après administration d'une dose de 600 mg/kg/jour. Aucun changement pathologique correspondant.</p> <p>Incidence reliée à la dose des selles molles ou liquides attribuables à l'effet antibiotique entérique.</p>
Rat (CD/Charles River)	M F	20 20	0, 250, 750, 1500 (CMC 0,5 %)	Gavage	3 mois + 1 mois de rétablissement	<p>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</p>

					ment	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	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 = carboxy méthylcellulose

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

Espèces (souche)	Sexe	Nombre/ groupe	Dose de cefprozil (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
						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 (Cynomolgu s)	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,

Espèces (souche)	Sexe	Nombre/ groupe	Dose de cefprozil (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
						attribuable à l'effet antibiotique entérique.

*CMC = carboxyméthylcellulose

Reproduction et tératologie

Espèces (souche)	Espèces (souche)	Espèces (souche)	Espèces (souche)	Espèces (souche)
1er SEGMENT				
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 21e jour de gestation ou au 21e jour de la mise bas 0, 100, 250 et 500 mg/kg comme suit:	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 tératogénicité. Mortalité postnatale plus élevée au sein des groupes traités. Légère inhibition de la croissance chez les descendants (M) au cours de la lactation et de la période après sevrage. Aucun effet indésirable sur le rendement de la reproduction de la génération F ₁ .
Rat (CrI:CoBS CD(S D)Br)	30 F	F: 15 jours avant l'accouplement avec des M non traités au 20e jour de gestation ou au 21e 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.
IIe SEGMENT				
Souris (CrI:CD (I CR) Br)	43 F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg à partir du 6e au 15e jour de gestation	Gavage*	Aucune preuve de tératogénicité ou d'embryotoxicité.

Espèces (souche)	Espèces (souche)	Espèces (souche)	Espèces (souche)	Espèces (souche)
Rat (Sprague-Dawley CD)	35 F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg du 7 ^e au 17 ^e jour de gestation.	Gavage	Aucun effet tératogène ni embryotoxique. Implantation réduite lors de l'administration de doses plus élevées. Aucun effet sur les foetus, sur les descendants et sur le développement des descendants au cours de la lactation et de la période après sevrage.
IIe SEGMENT (Cont'd)				
Lapin (New Zealand White)	22 F	0, 5, 20, 40 mg/kg du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation.	Gavage	Diminution du nombre de foetus 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.
IIIe SEGMENT				
Rat (Sprague - Dawley CD)	22 F	0, 150, 300 et 900 mg/kg/jour du 17 ^e au 21 ^e jour de la mise bas	Gavage	Aucune toxicité manifeste chez la mère. Mortalité post-natale accrue et légère inhibition de la croissance des descendants pendant l'allaitement aux doses de 300 ou de 900 mg/kg/jour. Le développement physique et neuromusculaire ainsi que les fonctions sensorielles et reproductives des descendants F1 n'ont pas été affectés.

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

Études spéciales

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

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

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

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

Mutagenicité et génotoxicité

Le cefprozil (isomère cis) n'a pas révélé d'effet mutagène lors des tests mutagéniques microbiens «Ames» effectués avec *S. thyphimurium* 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 clastogénéicité *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).

REFERENCES

- 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, Mitsunashi 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, N.J.
- 18) Monographie de produit - Cefzil (cefprozil) Comprimés de 250 mg et 500 mg et poudre pour suspension orale de 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL. Bristol-Myers Squibb Canada Inc. Date de révision : 14 août 2012.
- 19) APO-CEFPROZIL, comprimés à 250 mg et 500 mg, numéro de contrôle 235587, monographie du produit, Apotex Inc. Date de révision : 3 juin 2020 : 3 juin 2020.
- 20) ^{Pr}APO-CEFPROZIL (cefprozil pour suspension orale 125 mg et 250 mg / 5 mL), numéro de contrôle 235590, monographie du produit, APOTEX INC. date de révision : 3 juin 2020 : 03 juin 2020.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Pr AURO-CEFPROZIL
(Cefprozil)

Comprimés 250 mg et 500 mg

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

USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'AURO-CEFPROZIL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur AURO-CEFPROZIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez 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 ».

Pourquoi AURO-CEFPROZIL est-il utilisé?

On utilise le plus fréquemment AURO-CEFPROZIL pour traiter les affections suivantes :

- Infections respiratoires
- Infections des voies urinaires
- Infections cutanées
- Sinusite aiguë
- Bronchite
- infections des oreilles

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.

Comment AURO-CEFPROZIL agit-il

AURO-CEFPROZIL est un antibiotique qui détruit les bactéries responsables des infections.

Lorsqu'il ne doit pas être utilisé :

Ne pas utiliser si vous êtes allergique au cefprozil ou à l'un des ingrédients non médicaux présents dans AURO-CEFPROZIL (voir la section « Ingrédients non médicaux importants » ci-dessous).

Quel est l'ingrédient médicinal :

Cefprozil (sous forme de cefprozil monohydraté).

Les ingrédients non médicinaux sont :

AURO-CEFPROZIL (comprimés de cefprozil à 250 mg et 500 mg) : Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium. En outre, la concentration de 250 mg contient du dioxyde de titane, de l'hypromellose, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80, de la laque d'aluminium FD&C jaune n° 6/jaune soleil FCF, de vernis à la gomme-laque, de l'oxyde de fer noir et de l'hydroxyde d'ammonium, et la concentration de 500 mg contient du dioxyde de titane, de l'hypromellose, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80, de vernis à la gomme-laque, de l'oxyde de fer noir et de l'hydroxyde d'ammonium.

La poudre de cefprozil pour suspension orale 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL

contient : Saccharose, chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, émulsion de siméthicone, polysorbate 80, aspartame, glycine, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, amidon alimentaire modifié, rouge FD&C n° 3 et arôme artificiel de gomme à mâcher.

Les formes posologiques sous lesquelles il se présente :

Comprimés, 250 mg et 500 mg.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de commencer à prendre 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 qui peuvent interagir avec AURO-CEFPROZIL comprennent les aminosides 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.

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 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.

AURO-CEFPROZIL peut être pris avec ou sans aliments.

Surdose:

Si vous pensez avoir pris trop d'AURO-CEFPROZIL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison régional, même s'il n'y a pas de symptômes.

Dose oubliée:

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-CEFPROZIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le Médicament et obtenez des soins Médicaux immédiats
	Cas Graves seulement	Tous Les cas	
<p><u>Réactions cutanées graves</u> (RCG) (réactions cutanées graves pouvant aussi toucher d'autres organes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desquamation ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi toucher les 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le Médicament et obtenez des soins Médicaux immédiats
	Cas Graves seulement	Tous Les cas	
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) <ul style="list-style-type: none"> • Enflure ou rougeur des yeux ou du visage • Symptômes semblables à ceux de la 			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le Médicament et obtenez des soins Médicaux immédiats
	Cas Graves seulement	Tous Les cas	
grippe, fièvre, frissons, douleurs corporelles, ganglions enflés, toux <ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement, douleur ou malaise à la poitrine 			

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Comprimés et poudre AURO-CEFPROZIL : à conserver à température ambiante (15°C - 30°C). À l'abri de la lumière et d'une humidité excessive. Tenir hors de portée et de vue des enfants.

AURO-CEFPROZIL (cefprozil pour suspension orale) : suspension reconstituée : doit être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant un maximum de 14 jours. Garder le contenant hermétiquement fermé. Jeter la portion inutilisée après 14 jours. Tenir hors de portée et de vue des enfants.

Ne pas utiliser AURO-CEFPROZIL après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

CO PLUS D'INFORMATIONS

Pour obtenir plus d'informations sur AURO-CEFPROZIL :

- Parlez-en à votre professionnel de santé
- Vous trouverez la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les renseignements destinés aux consommateurs, sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>, sur le site Web du fabricant (www.auropharma.ca) ou en composant le 1 855 648-6681.

Ce dépliant a été préparé par

Auro Pharma Inc.

3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8, Canada.

Date de révision : 22 février 2023