

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CEFZIL***

(cefprozil)

Comprimés, 250 et 500 mg

Poudre pour suspension orale, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL, une fois reconstituée

Antibiotique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Numéro de contrôle: 123671

* Usager autorisé de la marque déposée
Bristol-Myers Squibb Canada Inc.

Date de préparation:
Le 29 mars 1995

Date de révision:
Le 21 Octobre 2008

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU PRODUIT

CEFZIL*

(cefprozil)

Comprimés, 250 et 500 mg

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

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CEFZIL (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 anti-acide pris simultanément. On présente au tableau suivant les concentrations plasmatiques moyennes du cefprozil, lorsque l'agent est pris à jeun. Une fraction de 60 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine.

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

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

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

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

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.

Personnes âgées

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

Enfants

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CEFZIL (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.

CONTRE-INDICATIONS

CEFZIL (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

AVANT D'AMORCER LE TRAITEMENT PAR CEFZIL (cefprozil), ON DEVRAIT INTERROGER SOIGNEUSEMENT LE PATIENT AU SUJET DE RÉACTIONS ANTÉRIEURES D'HYPERSENSIBILITÉ À CEFZIL, 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 BÉTALACTAMINES. 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 CEFZIL, 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.

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

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

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

PRÉCAUTIONS

Généralités

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 CEFZIL (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 CEFZIL, devraient être administrées avec prudence aux patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques puissants, car ces agents semblent altérer la fonction rénale.

L'utilisation prolongée de CEFZIL 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.

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.

Grossesse

On a effectué des études sur l'effet du cefprozil sur la reproduction des souris, des rats et des lapins à des doses 14, 7 et 0,7 fois supérieures à la dose quotidienne maximale administrée chez l'être humain (1 000 mg) correspondant à des doses équivalentes en mg/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.

Allaitement

Moins de 1,0 % de la dose administrée à la femme allaitante est excrétée dans le lait. Certaines précautions sont de mise lorsque CEFZIL 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 CEFZIL dans le traitement de la sinusite aiguë chez les enfants est appuyée par des données issues d'études appropriées et bien contrôlées portant sur le cefprozil chez les adultes et d'études pharmacocinétiques menées chez des enfants.

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

Personnes âgées

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables entraînées par CEFZIL (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.

Les effets indésirables les plus courants (ayant un lien probable ou inconnu avec le médicament à l'étude) observés chez 4 227 patients traités par le cefprozil lors d'études cliniques sur l'efficacité ont été les suivants:

Appareil gastro-intestinal: diarrhée (2,7 %), nausées (2,3 %), vomissements (1,4 %) et douleurs abdominales (0,9 %).

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

Hypersensibilité: rash (1,2 %), 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.

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 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.

Les réactions indésirables signalées lors des études de pharmacovigilance, mais qui n'avaient pas été observées lors des études cliniques, comprennent l'anaphylaxie, l'angioedème, la maladie sérique, la colite y compris l'entérocolite muco-membraneuse, 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 CEFZIL est inconnu.

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, hémorragie, prolongation du temps de prothrombine, résultats positifs aux tests de Coombs, concentrations élevées de LDH, pancytopénie, neutropénie, agranulocytose.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CEFZIL (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)	mg/jour	Flacon multidose			
			125 mg / 5 mL		250 mg / 5 mL	
			c. thé/dose	mL/dose	c. thé/dose	mL/dose
2 - 3	11 - 14	250	2,0	10,0	1,0	5,0
4 - 6	15 - 21	375	3,0	15,0	1,5	7,5
7 - 8	22 - 26	500	---	---	2,0	10,0
9 - 10	28 - 31	625	---	---	2,5	12,5
11	35	750	---	---	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 - 21	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 CEFZIL 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.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

CEFZIL (cefprozil): comprimés à 250 mg, en forme de caplets orange clair, enrobés, portant l'inscription 7720 sur un côté et 250, sur l'autre.

CEFZIL (cefprozil): comprimés à 500 mg, en forme de caplets blancs, enrobés, portant l'inscription 7721 sur un côté et 500, sur l'autre.

CEFZIL à 250 mg et à 500 mg est présenté en flacons de 100 comprimés.

La poudre CEFZIL destinée à la suspension orale contient du cefprozil, dans un mélange à saveur de gomme à bulles («bubble-gum»), qui contient 125 ou 250 mg de cefprozil par 5 mL de solution reconstituée, dans des flacons de 75 et 100 mL.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

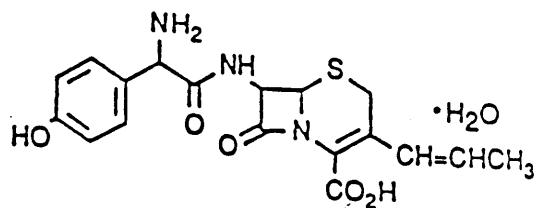
A. MÉDICAMENT

Dénomination commune: cefprozil

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

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

Structure chimique:



Poids moléculaire: 407,45

Description:

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

B. COMPOSITION

Les comprimés de CEFZIL contiennent du cefprozil équivalant à 250 ou à 500 mg de cefprozil anhydre. Ils contiennent également de la cellulose microcristalline, de l'hydroxypropylméthylcellulose, du stéarate de magnésium, du siméthicone, du glycolate d'amidon sodique, du polyéthylène glycol, du

polysorbate 80 et du dioxyde de titane. Les comprimés à 250 mg contiennent également de l'additif FD et C jaune n° 6.

La poudre CEFZIL pour suspension orale contient du cefprozil équivalant à 125 ou à 250 mg de cefprozil anhydre par 5 mL de solution reconstituée. Elle contient également de l'aspartame, de la cellulose microcristalline, de l'acide citrique, du dioxyde de silicone colloïdal, de l'additif FD et C jaune n° 6, des essences (naturelles et artificielles), de la glycine, du polysorbate 80, du siméthicone, du benzoate sodique, du carboxyméthylcellulose sodique, du chlorure de sodium et du sucre.

C. ENTREPOSAGE

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

D. RECONSTITUTION

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

Poudre CEFZIL pour suspension orale	Taille du flacon (mL)	Diluant (eau) ajouté au flacon (mL)	Volume approximatif (mL)	Concentration finale
125 mg/5 mL	75	54	75	125 mg/5 mL
	100	72	100	125 mg/5 mL
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.

E. ENTREPOSAGE DE LA SUSPENSION RECONSTITUÉE

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

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 µg/mL	CMI ₉₀ µg/mL
<i>Esp. Corynebacterium</i>	13	≤ 0,008	4,000	< 0,008	0,104
<i>S. faecalis</i>	77	0,500	16,000	5,369	8,211
Strep. (groupe A)	309	≤ 0,008	1,000	0,015	0,088
Strep. (bêta-hémolytique)	1	0,016	0,016		
<i>S. agalactiæ</i>	1	0,250	0,250		
<i>S. intermedius</i>	1	0,125	0,125		
Strep. (groupe G)	32	≤ 0,008	0,500	0,025	0,150
Strep. (groupe C)	28	0,016	0,500	0,018	0,339
<i>Enterococcus</i>	2	8,000	8,000		
Strep. (groupe F)	8	0,064	1,000	0,157	
<i>S. salivarius</i>	1	0,064	0,064		
Strep. (groupe B)	48	0,016	0,500	0,084	0,287
<i>S. mitis</i>	13	≤ 0,008	2,000	0,117	0,451
<i>S. constellatus</i>	1	0,500	0,500		
<i>S. sanguis</i>	17	0,064	2,000	0,149	1,110
<i>S. aureus</i>	344	0,064	8,000	0,863	2,109
<i>S. epidermidis</i>	145	0,016	32,000	0,341	3,123
<i>S. saprophyticus</i>	21	0,500	4,000	0,728	1,653
<i>S. hominis</i>	21	0,032	> 128,000	0,375	1,932
<i>S. capitis</i>	9	0,016	0,125	0,025	
<i>S. simulans</i>	6	0,032	0,500	0,125	
<i>S. hæmolyticus</i>	15	0,032	>128,000	0,445	3,364
<i>S. cohnii</i>	3	0,250	1,000		
<i>S. warneri</i>	8	0,016	0,500	0,091	
<i>S. xylosus</i>	2	0,250	0,500		
<i>Esp. Micrococcus</i>	2	0,032	0,250		
<i>Esp. Aërococcus</i>	1	1,000	1,000		
<i>S. pneumoniaë</i>	126	≤ 0,008	1,000	0,042	0,316
<i>P. æruginosa</i>	35	> 128,000	> 128,000	> 128,000	>128,000

Organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	Forte CMI	CMI ₅₀ µg/mL	CMI ₉₀ µg/mL
<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		4,948
<i>E. coli</i>	551	0,064	> 128,000	1,223	> 78,793
<i>C. freundii</i>	14	0,500	> 128,000	11,314	
<i>C. diversus</i>	9	0,500	8,000	0,749	1,711
<i>K. pneumoniae</i>	68	0,032	32,000	0,660	
<i>K. ozænae</i>	1	4,000	4,000		7,464
<i>K. oxytoca</i>	11	0,125	32,000	1,122	> 128,000
<i>E. cloacæ</i>	38	8,000	> 128,000	38,055	> 76,109
<i>E. aerogenes</i>	15	16,000	> 128,000	24,675	
<i>E. sakazakii</i>	1	8,000	8,000		
<i>E. geroviae</i>	2	2,000	8,000		
<i>H. alvei</i>	1	16,000	16,000		> 128,000
<i>S. marcescens</i>	10	4,000	> 128,000	> 128,000	6,662
<i>P. mirabilis</i>	66	0,250	8,000	3,143	
<i>P. vulgaris</i>	3	> 128,000	> 128,000		
<i>M. morgani</i>	7	4,000	> 128,000	> 128,000	
<i>P. stuartii</i>	1	16,000	16,000		
<i>E. agglomerans</i>	8	0,500	> 128,000	2,000	3,864
<i>H. influenzae</i>	11	0,125	8,000	0,771	6,964
<i>H. influenzae (P+)</i>	14	1,000	16,000	2,692	4,550
<i>H. influenzae (P-)</i>	77	0,250	32,000	0,887	
<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		> 128,000
<i>A. anitratus</i>	22	4,000	> 128,000	84,449	> 95,339
<i>A. lwoffii</i>	17	1,000	> 128,000	8,980	
<i>A. hæmolyticus</i>	1	64,000	64,000		
<i>M. catarrhalis</i>	9	0,500	4,000	0,917	2,297
<i>M. catarrhalis (P+)</i>	32	0,064	4,000	0,707	
<i>M. catarrhalis (P-)</i>	4	0,032	2,000	0,045	
<i>A. hydrophilia</i>	1	1,000	1,000		

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

Antibiogrammes

Techniques de diffusion

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

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

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

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

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

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

Techniques de dilution

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces - souche	Sexe (N)	Voie d'administration	DL ₅₀ évaluée (mg/kg)
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	gavage (200 mg/mL de suspension)	> 5000
Rat Sprague-Dawley	M (5) F (5)	gavage (200 mg/mL de suspension)	> 5 000
Rat Sprague-Dawley	M (15)** F (15)**	gavage (250 mg/mL de suspension) *CMC 0,5 %	> 5 000
Singe Cynomolgus	M (1) F (1)	gavage (200 mg/mL de suspension)	> 3 000
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	voie intrapéritonéale	> 5 000
Souris Swiss-Webster	M (5) F (5)	voie sous-cutanée	> 5 000

* CMC = carboxyméthylcellulose

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

Aucun animal n'est mort.

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

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

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

Toxicité subaiguë

Espèces (souche)	Sexe	Nombre/ groupe	Dose de cefprozil (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
Rat (CD/Charles River)	M F	10 10	0, 250, 750, 1 500 (*CMC 0,5 %)	Gavage	4 semaines	Augmentation légère du poids des reins avec diminution des concentrations de créatinine sérique et d'azote uréique, sans anomalie équivalente à l'analyse d'urine ou de pathologie microscopique chez les (M) qui ont reçu 750 ou 1 500 mg/kg. Érosion locale minimale de la muqueuse gastrique chez 3 des 20 rats à une dose de 1 500 mg/kg. Passagèrement, selles molles au cours de la deuxième semaine et dilatation macroscopique et microscopique du côlon et du cæcum attribuable à l'effet antibiotique entérique.
Singe (Cynomolgus)	M F	2 2	0, 50, 200, 600	Gavage	1 mois	Salivation après administration d'une dose de 600 mg/kg/jour. Aucun changement pathologique correspondant. Incidence reliée à la dose des selles molles ou liquides attribuables à l'effet antibiotique entérique.
Rat (CD/Charles River)	M F	20 20	0, 250, 750, 1500 (CMC 0,5 %)	Gavage	3 mois + 1 mois de rétablissement	Légères élévations réversibles des concentrations sériques de créatine-kinase et d'alanine-transaminase et du poids des reins à des doses de 750 et 1 500 mg/kg. Aucune pathologie morphologique macroscopique ou microscopique.
Singe (Cynomolgus)	M F	3 ou 4 3 ou 4	0, 50, 150, 600 (CMC 0,5 %)	Gavage	3 mois + 1 mois de rétablissement	Aucun changement toxicologique correspondant. Perte passagère de poids chez 2 mâles ayant reçu une dose de 600 mg/kg. Aucune modification pathologique. Incidence de diarrhée reliée à la dose (réversible et attribuable à l'effet antibiotique entérique).
Singe (Cynomolgus)	M F	2 2	0, 25, 50 (chlorure de sodium à 0,9 %)	i.v.	2 semaines	Aucun changement toxicologique constant. Aucune pathologie morphologique macroscopique ou microscopique. Changement de couleur passager, léger à moyen, observé au point d'injection dans tous les groupes traités et les groupes témoins.

* CMC = carboxyméthylcellulose

Toxicité chronique

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

* CMC = carboxyméthylcellulose

Reproduction et tératologie

Espèces (souche)	Nombre d'animaux et sexe / dose	Doses et fréquence de cefprozil	Voie d'administration	Résultats
I^{er} SEGMENT				
Rat (Sprague-Dawley)	20 M, 35 F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg comme suit: M: au moins 70 jours avant l'accouplement et pendant celui-ci. F: 14 jours avant l'accouplement au 21 ^e jour de gestation ou au 21 ^e jour de la mise bas	Gavage *	Gestation et mise bas non affectées. Indice de copulation légèrement plus faible chez les rats traités que chez les témoins, mais sans lien avec la dose. Diminution légère de la consommation de nourriture avant l'accouplement et au cours de la gestation et diminution 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(SD)Br)	30 F	0, 100, 250 et 500 mg/kg comme suit: F: 15 jours avant l'accouplement avec des M non traités au 20 ^e jour de gestation ou au 21 ^e jour de la mise bas	Gavage*	Aucun effet sur la reproduction des F et des descendants. Incidence accrue d'alopécie à la dose de 500 mg/kg. Le gain de poids corporel de la mère a diminué au cours de la gestation aux doses de 250 et de 500 mg/kg.
II^e SEGMENT				
Souris (CrI:CD(ICR) Br)	43 F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg à partir du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	Gavage*	Aucune preuve de tératogénicité ou d'embryotoxicité.
Rat (Sprague-Dawley CD)	35 F	0, 250, 750 et 1 500 mg/kg du 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.
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.
III^e 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 F ₁ n'ont pas été affectés.

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

Études spéciales

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

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

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

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

Mutagenicité et génotoxicité

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

Chin NX and Neu HC

Comparative Antibacterial Activity of a New Oral Cephalosporin
Antimicrob. Agents Chemother. 31:480-483, 1987

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

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

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

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

Kessler RE and Fung-Tomc JC

In Vitro Activity of Cefprozil Compared with other Cephalosporins
Infections in Medicine. supplément C:10-18, janvier 1992

Leitner F et al

BMY 28100, a New Oral Cephalosporin
Antimicrobiol. Agents & Chemother. 31:238-243, 1987

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

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

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

Nye K, O'Neill JM et al
Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Cefprozil
J. Antimicrobiol. Chemother. 25:831-835, 1990

Sáez-Llorens X et al
Pharmacokinetics of Cefprozil in Infants and Children
Antimicrobiol. Agents Chemother. 34:2152-2155, 1990

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

Wilber RB, Hamilton H et al
Cefprozil vs Cefaclor in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections
Infections in Medicine. supplément C:44-55, janvier 1992

World Almanac® and Book of Facts 1994, Mahwah, NJ