

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DE LA SPECIALITE PHARMACEUTIQUE

Cefixime SP 200, 200 mg, comprimé pelliculé, boîte de 10

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composant	Quantité (en mg pour un comprimé pelliculé)
Céfixime Trihydratée USP	200,0 mg
sous forme de céfixime anhydre	235,0 mg
Excipients	
Cellulose Microcristalline	124,0 mg
Laurylsulfate de sodium	10,0 mg
Croscarmellose sodique	30,0 mg
Crospovidone XL 10	10,0 mg
Lubrifiants :	
Dioxyde de silice colloïdale	5,50 mg
Talc purifié	6,0 mg
Stéarate de magnésium	4,50 mg
Substances d'enrobage :	
Hypromellose (E-15)	7,08 mg
Talc purifié	2,13 mg
Dioxyde de titane	2,83 mg
Propylène Glycol	2,13 mg
Alcool isopropylique	85,01 mg
Dichlorure de méthylène	170,02 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Elles sont limitées chez l'enfant de plus de 12 ans et l'adulte et aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment :

- Pyélonéphrites aiguës sans uropathie,
- Infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites,
- Surinfections bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques,
- Pneumopathie d'allure bactérienne,
- Sinusites et otites aiguës,
- Urétrite gonococcique masculine

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

La présentation Cefixime 200 mg, comprimé est préconisée chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'adulte.

Posologie

Chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'adulte :

La posologie de Cefixime est de 400 mg/j, en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, d'un comprimé dosé à 200 mg.

Dans les urétrites gonococciques l'efficacité est obtenue avec une prise unique de deux comprimés à 200 mg.

Chez le sujet âgé :

Lorsque la fonction rénale est normale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Chez l'insuffisant rénal :

Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 20 ml/min, il n'est pas utile de modifier la posologie. Pour des valeurs inférieures, y compris chez les patients hémodialysés, la posologie de céfixime ne devra pas dépasser, 200 mg/j en une administration.

Chez l'insuffisant hépatique :

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Allergie connue au céfixime ou à un antibiotique du groupe des céphalosporines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :

- L'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillino-sensibles ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration.
 - L'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter l'accident anaphylactique possible.
- Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances, peuvent être graves et parfois fatales.
 - Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudo membraneuse ont été signalés avec presque tous les produits antibactériens, y compris avec céfixime, avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant ou après l'administration de céfixime. L'arrêt du traitement par céfixime et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.
 - Des réactions cutanées graves telles que la nécrolyse épidermique toxique (NET, aussi appelée syndrome de Lyell), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez des patients traités par céfixime (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des signes et symptômes des manifestations cutanées graves et doivent être étroitement surveillés. Le traitement par Céfixime doit être immédiatement arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions au niveau des muqueuses ou tout autre signe d'hypersensibilité cutanée. Si de telles réactions surviennent, céfixime doit être immédiatement arrêté.
 - Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines (effet de classe). La réapparition d'une anémie hémolytique après réintroduction d'une céphalosporine chez un patient ayant un antécédent d'anémie hémolytique sous céphalosporine, y compris céfixime, a également été décrite. Si un patient développe une anémie sous céfixime, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la céfixime arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie (voir rubrique 4.8).
 - Les bêtalactamines incluant le céfixime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux), et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.
 - Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions particulières d'emploi

- Chez les patients allergiques à d'autres bêtalactamines, il faut tenir compte de la possibilité d'allergie croisée.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'adapter la dose quotidienne en fonction de la clairance de la créatinine (Voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses :

Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée au cours des essais cliniques. En pharmacocinétique, il a été montré que l'association de 1 g de probénécide au céfixime entraînait une diminution de 25 % de la clairance totale du produit. Chez l'homme, l'association d'un anti acide ne diminue pas l'absorption du céfixime.

Interactions avec les examens de laboratoire :

- Réactions faussement positives lors de la recherche de cétones dans les urines (par méthode au nitroprussiate).
- Réactions faussement positives lors de la recherche d'une glycosurie (employer de préférence les méthodes de dosage utilisant le glucose oxydase).
- Une fausse positivité du test de Coombs a été décrite au cours du traitement par les céphalosporines.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du céfixime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, bien que les données cliniques soient insuffisantes, les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique.

Allaitement

Il n'y a pas de données de passage dans le lait maternel du céfixime. Cependant, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) et un médecin doit être consulté immédiatement, en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En cas de survenue d'effets indésirables tel qu'une encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) (voir rubriques 4.4, 4.8, 4.9), le patient ne doit pas conduire ou utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Hyperéosinophilie, thrombocytose, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, granulocytopénie et agranulocytose.
- Très rares : cas d'anémie hémolytique (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

- Douleurs abdominales, diarrhées (voir rubrique 4.4), nausées, vomissements, dyspepsie, flatulence.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fièvre.

Infections et infestations

- Colites pseudo-membraneuses, vaginites.

Affections du système immunitaire

- Rares cas de réactions anaphylactiques telles qu'urticaire ou angioedème, maladie sérique.

Affections hépato-biliaires

- Jaunisse, hépatite.

Investigations

- Élévation modérée et transitoire des transaminases ASAT et ALAT et des phosphatases alcalines.
- Faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.
- Augmentation de la bilirubine dans le sang.

Affections du système nerveux

- Céphalées, vertiges
- Fréquence inconnue : des cas de convulsion ont été rapportés avec les céphalosporines incluant le céfixime.
- Les bêtalactamines incluant le céfixime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Dyspnée

Affections du rein et des voies urinaires

- Insuffisance rénale aigue par néphrite interstitielle

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rares cas d'éruptions bulleuses (érythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) nécrolyse épidermique toxique (NET, aussi appelée Syndrome de Lyell)), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Les bêtalactamines incluant le céfixime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.

En cas d'ingestion de quantités importantes de céfixime, un traitement symptomatique sera initié. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permet pas d'éliminer le céfixime du plasma.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Le céfixime est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines dites de 3^{ème} génération, code ATC : J01DD08.

Comme les autres céphalosporines, le mécanisme d'action du céfixime repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes.

Le céfixime présente une activité bactéricide in vitro vis-à-vis de nombreux germes à Gram positif ou à Gram négatif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'adulte :

Absorption

- Après administration par voie orale, en prise unique de 200 mg, les concentrations sériques maximales (C_{max}) sont en moyenne de 3 microgrammes/ml et sont atteintes (T_{max}) en 3 à 4 heures environ.
- Après administration d'une dose de 400 mg, les concentrations sériques maximales sont plus élevées (3,4 - 5 microgrammes/ml) mais de façon non proportionnelle à l'augmentation des doses.
- Après administrations répétées pendant 15 jours de doses de 400 mg/jour en une ou deux administrations, les concentrations sériques et la biodisponibilité ne sont pas modifiées traduisant ainsi l'absence d'accumulation du principe actif.
- La biodisponibilité du céfixime est d'environ 50% à la dose de 200 mg. Elle n'est pas modifiée par la prise de repas. Le temps d'apparition des concentrations sériques maximales est toutefois retardé d'environ une heure.

Distribution

- Le volume apparent de distribution est de l'ordre de 15 litres. Chez l'animal, le céfixime diffuse dans la grande majorité des tissus étudiés à l'exception du cerveau. Chez l'homme, après des prises de 200 mg à 12 heures d'intervalle, les concentrations pulmonaires 4 et 8 heures après la dernière prise sont de l'ordre de 1µg/g de tissu, ces concentrations étant supérieures aux C.M.I 90% des germes sensibles responsables des infections pulmonaires.

Elimination

- L'élimination de céfixime se caractérise par une demi-vie ($T_{1/2}$) comprise entre 3 et 4 heures (moyenne: 3,3 heures). Le produit est éliminé par voie rénale sous forme inchangée (16 à 20% de la dose ingérée) l'élimination extra-rénale est essentiellement biliaire (25%).
- Aucun métabolite sérique ou urinaire n'a pu être mis en évidence chez l'animal comme chez l'homme.
- En cas d'insuffisance rénales sévère (clairance de la créatinine < 20ml/min) l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations sériques maximales rendent nécessaires une réduction de la posologie quotidienne de 400 à 200 mg/jour.
- Chez l'insuffisant hépatique, l'élimination est ralentie ($T_{1/2}$ = 6,4 heures), mais il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
- La fixation aux protéines sériques est de l'ordre de 70% et se fait principalement sur l'albumine indépendamment de la concentration (aux doses thérapeutiques).

Les caractéristiques pharmacocinétiques du céfixime sont très légèrement modifiées chez le sujet âgé. La faible augmentation des concentrations sériques maximales, de la biodisponibilité et la faible diminution de la quantité excrétée (15 à 25 %) n'imposent aucune réduction de posologie dans cette population.

5.3 Données de sécurité préclinique

Non renseigné

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilité

Sans objet.

6.2 Durée de conservation

36 mois

6.3 Conditions de conservation

A conserver dans un endroit sec à une température inférieure à 30°C.
Protéger de la lumière et de l'humidité.

6.4 Nature du conditionnement primaire

10 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée en aluminium

6.5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. Adresse du site de fabrication, de contrôle, de conditionnement

Nectar Lifesciences Limited

Unit-VI, Vill. Bhatolikalan, Adjoining Jharmajri,
P.O. Barotiwala, Dist-Solan, H.P. -174103, India

8. Nom et adresse du laboratoire demandeur de l'autorisation de mise sur le marché

AMANYS PHARMA INDIA PRIVATE LIMITED

212, Konark, Epitome, Viman Nagar, Vadgaonsheri, PUNE, 411014 INDIA

Conditions de prescription et de délivrance

LISTE I.