

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

Klacef® -100/62.5 Comprimés pelliculés (boîte de 10 comprimés)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Klacef® -100/62.5, Comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Klacef® 100/62.5, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient :

Céfixime trihydratée USP

Quantité correspondant à céfixime anhydre.....100,00 mg

Clavulanate de potassium USP

Quantité correspondant en acide clavulanique..... 62,50 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé, blanc oblong et biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la céfixime antibiotique à usage systémique, céphalosporine de 3^{ème} génération.

La céfixime est en association avec un inhibiteur des bêta-lactamases (l'acide clavulanique)

Les indications thérapeutiques sont réservées à l'enfant de plus de 6 ans et de moins de 12 ans et sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment :

- Infections bronchiques et pulmonaires,
- Otites moyennes aiguës, notamment récidivantes,
- Pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours,
- Infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans et en dehors des états infectieux sévères.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Klacef®-100/62.5 comprimé pelliculé est préconisé chez l'enfant de plus de 6 ans et de moins de 12 ans.

La posologie varie selon l'indication thérapeutique.

A titre indicatif, la posologie usuelle chez l'enfant est de 8 à 10 mg par kilo par jour en deux prises à 12 heures d'intervalle, soit 4 à 5 mg/kg par prise. Pour l'enfant de plus 6 ans (et 25 kg), cela correspond à deux comprimés de 100 mg par jour.

Présentations préconisées en fonction de l'âge	
6 mois à < 6 ans	Klcef® (50/31.25 mg par 5 ml) suspension buvable flacon de 60 ml
6 à 12 ans	Klcef®-100/62.5 mg comprimés boîte de 10
>12 ans	Klcef®-200/125 mg comprimés boîte de 10

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 et voie d'administration

Voie orale. Les comprimés sont à avaler avec un peu d'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En cas d'allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- 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 pénicillinosensibles : 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 bêta-lactamines 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 la 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 sévères telles que Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ou des réactions cutanées bulleuses (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées chez des patients traités par céfixime (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent, la céfixime doit être immédiatement arrêtée.
- 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 la 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 bêta-lactamines incluant la 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.

Précautions d'emploi

- Chez les patients allergiques à d'autres bêta lactamines, 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 (cf. Eléments de pharmacocinétique - Posologie et mode d'administration).

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 de la 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 de la 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 de la céfixime. Cependant, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) 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 tels que des vertiges ou 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

Effets indésirables liés à la céfixime

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Hyperéosinophilie, thrombocytose, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie 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.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fièvre.

Infections et infestations

- Colites pseudo-membraneuses.

Affections du système immunitaire

- Éruption cutanée, prurit, rares cas de réactions anaphylactiques telles qu'urticaire ou angioedème.

Investigations

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

Affections du système nerveux

- Céphalées, vertiges
- Fréquence inconnue : des cas de convulsion ont été rapportés avec les céphalosporines incluant la céfixime.

Les bêta-lactamines incluant la 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 du rein et des voies urinaires

- Insuffisance rénale aiguë par néphrite interstitielle.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rares cas d'éruptions bulleuses (érythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables liés à l'acide clavulanique

Les effets secondaires comprennent la diarrhée sanglante, l'urine sanglante, les urines douloureuses ou difficiles, une faiblesse inhabituelle, les saignements et les bleus faciles, la confusion, la bouche sèche, l'augmentation de la miction, les frissons, les douleurs corporelles, la fièvre, le mal de gorge, les maux de tête, les convulsions, les douleurs thoraciques et battements cardiaques irréguliers. Ces effets secondaires sont très rares et n'affectent pas un grand nombre d'utilisateurs. Le traitement ne doit normalement pas dépasser 14 jours.

4.9. Surdosage

Les bêta-lactamines incluant la 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 la céfixime du plasma.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Code ATC : J01DA33. (Céphalosporines de 3^{ème} génération)

La céfixime est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines orales de troisième génération.

Comme les autres céphalosporines, le mécanisme d'action de la céfixime repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes. La céfixime présente une activité bactéricide in vitro vis-à-vis de nombreux germes à Gram positif ou Gram négatif. La céfixime est stable vis à vis de nombreuses bêta-lactamases mais peut être détruite par certaines.

Ce médicament est une formulation associant la céfixime et l'acide clavulanique, puissant inhibiteur de bêta-lactamases. L'acide clavulanique inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des bêta-lactamases produites par des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

De ce fait, ce médicament se montre actif sur un nombre important de bactéries y compris les bactéries résistantes par sécrétion de bêta-lactamases de type essentiellement pénicillinases, que cette résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille, *Proteus mirabilis*) ou naturelle (klebsielles, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 1 \text{ mg/l}$ et $R > 2 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'adulte

Absorption

- La présence d'acide clavulanique ne modifie pas les qualités de la céfixime au plan de l'absorption et de la biodisponibilité.
Les profils d'absorption des deux composants de ce médicament sont semblables.

L'absorption de l'acide clavulanique est cependant significativement augmentée lorsque le médicament est pris au début du repas.

- Après administration par voie orale, en prise unique de Klacéf®-200/125 mg (i.e. 200 mg de céfixime et 125 mg d'acide clavulanique), les concentrations sériques maximales de céfixime (C_{max}) sont, en moyenne, de 3 microgrammes/ml et sont atteintes (T_{max}) en 3 à 4 heures environ et les concentrations maximales d'acide clavulanique (C_{max}) sont de 3 à 5 mg/l en (T_{max}) 50 à 60 minutes.
- Après administration d'une dose de 400 mg de céfixime, 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 de céfixime 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 de la 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, la 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 1 microgramme/g de tissu, ces concentrations étant supérieures aux C.M.I 90 % des germes sensibles, responsables des infections pulmonaires.

Biotransformation et élimination

- L'élimination de la 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 %)
- Pour la céfixime, aucun métabolite, sérique ou urinaire, n'a pu être mis en évidence chez l'animal comme chez l'homme.
- La fixation aux protéines sériques de la céfixime est de l'ordre de 70 % et se fait principalement sur l'albumine, indépendamment de la concentration (aux doses thérapeutiques).
- L'acide clavulanique est en partie transformé en métabolites de faible poids moléculaire.
- L'élimination de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale.
- Après absorption de l'acide clavulanique, 30 à 45 % de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangé dans les urines.
- La demi-vie d'élimination de l'acide clavulanique est de 55 à 80 minutes pour 125 mg

Chez l'enfant

- Les concentrations sériques obtenues après administration, en prise unique, de 4 mg/kg de céfixime varient de 1,7 à 2,5 microgrammes/ml.
- Cinq heures après une prise de 4 mg/kg de céfixime, les concentrations dans les amygdales non fibreuses sont en moyenne de 6 à 0,8 microgrammes/g pour une concentration sérique concomitante de $1,24 \pm 0,94$ microgrammes/ml.

Sujets à risque

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/mn), l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations sériques maximales rendent nécessaire une réduction de la posologie quotidienne de 400 à 200 mg/j.
- Chez l'insuffisant hépatique, l'élimination est ralentie ($T_{1/2} = 6,4$ heures), mais il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carmellose sodique USP, aérosil USP, cellulose microcristalline 102 USP, trans-povidone USP, sulfate de sodium, talc purifié USP, stéarate de magnésium USP

Pelliculage :

Ethylcellulose USP, blanc Colerazy USP ; alcool isopropylique USP, dichlorométhane USP

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Tenir ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser ce médicament comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Xiclav® 100/62.5, comprimé pelliculé :

10 comprimés sous plaquettes.

Boîte verte.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EXPHA LTD.

Zeinenweg 4, 8405 Winterthur-Iberg,
Suisse

Tel: : +41 81 533 1 533

Fax: +41 79 429 66 08

Email: info@expha.ch

8. LABORATOIRE FABRICANT

Maxmed Lifesciences Pvt. Ltd.
Plot No. 54, Sector IIDC, Sidcul Rudrapur (Uttarakhand)
Inde

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale. Liste I.