
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

Comprimés de Cefixime USP 400 mg - Ceficonex-400

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque tablette revêtue de film contient:

Cefixime USP (Comme un Trihydrate)

Équivalent au Céfixime Anhydre 400 mg

Excipients Q.S.

Couleur: Dioxyde de Titane BP

3. Forme pharmaceutique

Comprimés pour l'administration orale.

Une tablette enrobée de films de couleur blanche, en forme ronde, en forme de film.

4. Données cliniques

4.1 Indications Thérapeutiques

Le céfixime est un antibiotique de céphalosporine oralement actif indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elle est causée par des organismes sensibles:

- Exacerbations aiguës de la bronchite chronique
- Pneumonie acquise par la communauté
- Infections non compliquées des voies urinaires inférieures
- Pyélonéphrite non compliquée

Dans le traitement de:

- Otite moyenne
- Sinusite
- Pharyngite

L'utilisation du céfixime doit être réservée aux infections dans lesquelles l'organisme causal est connu ou suspecté comme résistant à d'autres agents antibactériens couramment utilisés ou lorsque l'échec du traitement peut comporter un risque significatif.

Une considération doit être accordée aux directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et Mode D'administration

Posologie:

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

La dose recommandée est de 400 mg par jour prise en une seule dose ou 2 x 200 mg de dose par jour.

Le cours habituel du traitement est de 7 jours. Cela peut être poursuivi jusqu'à 14 jours si nécessaire.

Âgé

Les patients âgés peuvent recevoir la même dose que recommandée pour les adultes. La fonction rénale doit être évaluée et le dosage doit être ajusté dans une grave insuffisance rénale.

Population pédiatrique

Enfants de 6 mois à 11 ans ou pesant moins de 50 kg

Il est recommandé que le céfixime soit donné comme une suspension orale. La dose recommandée pour les enfants est de 8 mg / kg de poids corporel / jour administré en une seule dose ou en deux doses divisées.

Enfants de moins de 6 mois

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale

Le céfixime peut être administré en présence d'une fonction rénale altérée. La dose et le calendrier normaux peuvent être donnés chez les patients présentant des dégagements de créatinine de 20 ml/min ou plus. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min, il est recommandé qu'une dose de 200 mg une fois par jour ne soit pas dépassée. La dose et le régime pour les patients qui sont maintenus sur une dialyse péritonéale ambulatoire chronique ou une hémodialyse devraient suivre la même recommandation que celle des patients avec des dégagements de créatine de moins de 20 ml/min.

Il n'y a pas des données insuffisantes concernant l'utilisation du céfixime dans le groupe d'âge pédiatrique et adolescent en présence d'insuffisance rénale. Par conséquent, l'utilisation du céfixime dans ces groupes de patients n'est pas recommandée.

Méthode D'administration

Pour usage oral. Les comprimés de céfixime doivent être pris avec une quantité suffisante d'eau.

Le Céfixime peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à d'autres antibiotiques de céphalosporine ou à l'un des excipients énumérés dans la section 6.1.

Réaction d'hypersensibilité précédente, immédiate et/ou sévère à la pénicilline ou à tout antibiotique bêta-lactame.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalopathie

Les bêta-lactames, y compris le céfixime, prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, la confusion, la déficience de la conscience, les troubles du mouvement), en particulier en cas de surdosage ou de déficience rénale.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des effets indésirables cutanés sévères tels que la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson et une éruption cutanée de médicament avec l'éosinophilie et les symptômes systémiques (robie) ont été signalés chez certains patients en céfixime. Lorsque des effets indésirables cutanés sévères se produisent, le céfixime doit être interrompu et une thérapie et/ou des mesures appropriées doit être prise.

Hypersensibilité

Le céfixime doit être donné avec prudence aux patients qui ont montré une hypersensibilité à d'autres médicaments.

Hypersensibilité aux pénicillines

Les céphalosporines doivent être pratiquées avec la prudence aux patients ayant des antécédents d'hypersensibilité légère à modérée à la pénicilline car il existe des preuves d'une allergénicité croisée partielle entre les pénicillines et les céphalosporines.

Les patients ont eu des réactions graves (y compris l'anaphylaxie) aux deux classes de médicaments. Des soins spéciaux sont indiqués chez les patients qui ont connu une réaction

allergique aux pénicillines ou à tout autre antibiotique bêta-lactame à mesure que des réactions croisées peuvent se produire.

Si des réactions d'hypersensibilité graves ou des réactions anaphylactiques se produisent après l'administration de céfixime, l'utilisation du céfixime doit être interrompue immédiatement et des mesures d'urgence appropriées doivent être initiées.

Anémie hémolytique

L'anémie hémolytique induite par la drogue, y compris les cas graves avec un résultat mortel, a été décrit pour les céphalosporines (en tant que classe). La récurrence de l'anémie hémolytique après ré-administration de céphalosporines chez un patient ayant des antécédents de céphalosporine (y compris le céfixime) a également été signalée par une anémie hémolytique associée.

Insuffisance rénale aiguë

Comme pour les autres céphalosporines, le céfixime peut provoquer une insuffisance rénale aiguë, y compris la néphrite tubulo-interstitielle comme condition pathologique sous-jacente. Lorsque l'insuffisance rénale aiguë se produit, le céfixime doit être interrompu et une thérapie et / ou des mesures appropriées doit être prise.

Insuffisance rénale

Le céfixime doit être administré avec prudence chez les patients atteints de clairance de la créatinine <20 ml / min. Il n'y a pas des données insuffisantes concernant l'utilisation du céfixime dans le groupe d'âge pédiatrique et adolescent en présence d'insuffisance rénale. Par conséquent, l'utilisation du céfixime dans ces groupes de patients n'est pas recommandée.

La fonction rénale doit être surveillée sous une thérapie combinée avec les préparations de céfixime et les antibiotiques aminoglycosides, la polymyxine B, la colistine ou les diurétiques en boucle à haute dose (par exemple le furosémide) en raison de la probabilité d'une altération rénale supplémentaire. Cela s'applique en particulier pour les patients ayant une fonction rénale déjà restreinte.

Colite pseudomembraneuse

Le traitement avec des antibiotiques à large spectre modifie la flore normale du côlon et peut permettre la prolifération de Clostridia. Des études indiquent qu'une toxine produite par Clostridium difficile est une cause principale de diarrhée associée aux antibiotiques. La colite pseudomembraneuse est associée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre (y compris les macrolides, les pénicillines semi-synthétiques, les linosamides et les céphalosporines); Il est

donc important de considérer son diagnostic chez les patients qui développent la diarrhée en association avec l'utilisation d'antibiotiques. Des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent survenir pendant ou après le traitement antibiotique.

L'utilisation du céfixime doit être interrompue.

La prise en charge de la colite pseudomembraneuse devrait inclure la sigmoïdoscopie, les études bactériologiques appropriées, les fluides, les électrolytes et la supplémentation en protéines. Si la colite ne s'améliore pas après l'arrêt du médicament, ou si les symptômes sont graves, la vancomycine orale est le médicament de choix pour la colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques produite par *C. difficile*. D'autres causes de colite doivent être exclues. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme intestinal est contre-indiquée.

Population pédiatrique

La sécurité du céfixime chez les enfants prématurés ou les nouveau-nés n'a pas été établie.

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

L'apport concomitant avec des substances potentiellement néphrotoxiques (telles que les antibiotiques d'aminoglycosides, la colistine, la polymyxine et la viomycine) et les diurétiques à action forte (par exemple l'acide éthacrynique ou le furosémide) induisent un risque accru d'altération de la fonction rénale.

La nifedipine, un bloqueur de canaux calciques, peut augmenter la biodisponibilité du céfixime jusqu'à 70%.

En commun avec d'autres céphalosporines, une augmentation du temps de la prothrombine a été notée chez quelques patients. Des soins doivent donc être pris chez les patients recevant un traitement anticoagulation.

Le céfixime doit être administré avec prudence aux patients recevant des anticoagulants de type coumarine, par ex. Warfarine Potassium. Étant donné que le céfixime peut améliorer les effets des anticoagulants, un temps de prothrombine prolongé avec ou sans saignement peut se produire.

Influence sur les tests de diagnostic de laboratoire:

Une réaction faussement positive pour le glucose dans l'urine peut se produire avec les solutions de Benoît ou de Fehling ou avec des comprimés de test de sulfate de cuivre, mais pas avec des tests basés sur des réactions enzymatiques de glucose oxydase.

Un test de coombs directes faux positifs a été signalé lors du traitement avec des antibiotiques de céphalosporine, il convient donc de reconnaître qu'un test de coombs positif peut être dû au médicament.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates de l'utilisation du céfixime chez les femmes enceintes. Les études animales n'indiquent pas les effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, la parturition ou le développement postnatal. Le céfixime ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin est considéré comme essentiel.

Lactation

On ne sait pas si le céfixime est excrété dans le lait maternel humain. Des études animales ont montré l'excrétion du céfixime dans le lait maternel. Une décision sur l'opportunité de poursuivre / interrompre l'allaitement ou de poursuivre / interrompre la thérapie avec le céfixime devrait être prise en compte pour prendre en compte le bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et le bénéfice de la thérapie de céfixime à la femme. Cependant, jusqu'à ce que de nouvelles expériences cliniques soient disponibles, le céfixime ne doit pas être prescrit aux mères qui allaitent.

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

Dans le cas d'effets secondaires tels que l'encéphalopathie (qui peut inclure une convulsion, une confusion, une altération de la conscience, des troubles du mouvement), le patient ne doit pas faire fonctionner les machines ou conduire un véhicule.

4.8 Effets indésirables

Dans cette section, la convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables en termes de fréquence:

- Common ($\geq 1 / 100$ à $< 1/10$)
- Peu commun ($\geq 1 / 1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Non connu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles)

Infection et infestations

Rare: surinfection bactérienne, fongique de surinfection

Très rare: colite pseudomembranous

Inconnu: vaginite

Troubles du système sanguin et lymphatique

Rare: l'éosinophilie

Très rare: leucopénie, agranulocytose, pancytopenie, thrombocytopenie, anémie hémolytique

Non connu: hyperéosinophilie, thrombocytose, neutropénie, granulocytopenie

Troubles du système immunitaire

Rare: hypersensibilité

Très rare: choc anaphylactique, réaction semblable à la maladie du sérum

Métabolisme et troubles nutritionnels

Rare: anorexie

Troubles du système nerveux

Peu commun: mal de tête

Rare: Vertigo

Très rare: hyperactivité psychomotrice

Non connu: étourdissements

Des cas de convulsions ont été signalés avec des céphalosporines, y compris le céfixime.

Les bêta-lactames, y compris le céfixime, prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, la confusion, la déficience de la conscience, les troubles du mouvement), en particulier en cas de surdosage ou de déficience rénale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Non connu: dyspnée

Problèmes gastro-intestinaux

Common: Diarrhée *

Peu commun: Douleurs abdominales, nausées, vomissements

Rare: les flatulences

Non connu: la dyspepsia

Troubles hépatobiliaires

Très rare: hépatite, ictère cholestatique

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu commun: éruption cutanée

Rare: œdème angioneurotique, prurit

Très rare: syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée de médicament avec l'éosinophilie et les symptômes systémiques (robe), la fièvre médicamenteuse

Non connu: érythème multiforme, urticaire, œdème du visage

Troubles du tissu musculo-squelettique et conjonctif

Non connu: Arthralgia

Troubles rénaux et urinaires

Très rare: insuffisance rénale aiguë, y compris la néphrite tubulo-interstitielle comme condition pathologique sous-jacente

Système reproductif et troubles mammaires

Non connu: prurit génital

Troubles généraux et conditions du site d'administration

Rare: inflammation muqueuse, pyrexie

Enquêtes

Peu commun: L'enzyme hépatique a augmenté (l'aspartate aminotransférase a augmenté, l'alanine aminotransférase a augmenté, phosphatase alcaline)

Rare: l'urée sanguine a augmenté

Très rare: la créatinine sanguine a augmenté

Non connu: la bilirubine sanguine a augmenté

Les effets indésirables répertoriés mentionnés ci-dessus ont été observés au cours des études cliniques et / ou pendant l'utilisation commercialisée.

* La diarrhée a été plus souvent associée à des doses plus élevées. Certains cas de diarrhée modérée à sévère ont été signalés; Cela a parfois justifié la cessation du traitement. Le céfixime doit être interrompu si une diarrhée marquée se produit.

Reportation de réactions indésirables suspectées

Il est important de signaler des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament. Il permet une surveillance continue de l'équilibre des avantages / risques du médicament.

4.9 Surdosage

Il existe un risque d'encéphalopathie en cas d'administration d'antibiotiques bêta-lactame, y compris le céfixime, en particulier en cas de surdose ou de troubles rénaux.

Les effets indésirables observés à des niveaux de dose allant jusqu'à 2 G Cefixime chez les sujets normaux ne différaient pas du profil observé chez les patients traités aux doses recommandées. Le céfixime n'est pas retiré de la circulation en quantités significatives par dialyse.

Aucun antidote spécifique n'existe. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques:

Groupe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, autres antibactériens bêta-lactame, céphalosporines de troisième génération, code ATC: J01DD08

Mécanisme d'action

Le céfixime est un agent antibactérien de la classe de céphalosporine. Comme les autres céphalosporines, le céfixime exerce une activité antibactérienne en se liant et en inhibant l'action des protéines de liaison à la pénicilline impliquées dans la synthèse des parois cellulaires bactériennes. Cela conduit à la lyse des cellules bactériennes et à la mort cellulaire.

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique

Il a été démontré que le temps où la concentration plasmatique de céfixime dépasse le CMI de l'organisme infecteur est le mieux corrélé avec l'efficacité dans les études PK / PD.

Mécanismes de résistance

La résistance bactérienne au céfixime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants:

-
- Hydrolyse par des bêta-lactamases à spectre étendu et / ou par des enzymes codées chromosomiques (AMPC) qui peuvent être induites ou désactivées dans certaines espèces bactériennes à Gram négatif aérobies
 - Affinité réduite des protéines de liaison à la pénicilline
 - Perméabilité réduite de la membrane externe de certains organismes Gram-négatifs restreignant l'accès aux protéines de liaison à la pénicilline
 - pompes à efflux de médicament

Plus d'un de ces mécanismes de résistance peut coexister dans une seule cellule bactérienne. Selon le ou les mécanismes présents, les bactéries peuvent exprimer une résistance croisée à plusieurs ou toutes les autres bêta-lactames et / ou médicaments antibactériens d'autres classes.

Points d'arrêt

Les points d'arrêt de la concentration inhibitrice minimale clinique (MIC) établies par Eucast (mai 2009) pour le céfixime sont:

- *H. influenzae*: sensible ≤ 0.12 mg / L, résistant > 0.12 mg / L
- *M. catarrhalis*: sensible ≤ 0.5 mg / L, résistant > 1.0 mg / L
- *Neisseria gonorrhoeae*: sensible ≤ 0.12 mg / L, résistant > 0.12 mg / L
- *Enterobacteriaceae*: sensible ≤ 1.0 mg / L, résistant > 1.0 mg / L (pour les infections non compliquées des voies urinaires uniquement). Les points d'arrêt des entérobactéries détecteront une sensibilité réduite médiée par les bêta-lactamases les plus cliniquement importantes chez les entérobactéries. Des souches occasionnelles de production de BLSB seront rapportées susceptibles. Aux fins du contrôle des infections, de l'épidémiologie et de la surveillance, les laboratoires peuvent souhaiter utiliser des tests spécifiques pour dépister et confirmer la production de BLSE.
- Points d'arrêt non liés aux espèces: données insuffisantes.

Susceptibilité

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et au fil du temps pour certaines espèces et les informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement des infections graves. Si nécessaire, des conseils d'experts doivent être recherchés lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

| |
|---|
| Espèces communément sensibles |
| <u>Aérobies, Gram positif:</u> <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| <u>Aérobies, Gram négatif:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Proteus mirabilis</i> |
| Espèces pour lesquelles la résistance peut être un problème |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Citrobacter freundii</i> \$ <i>Enterobacter cloacae</i> \$ <i>Escherichia coli</i> % & <i>Klebsiella oxytoca</i> % <i>Klebsiella pneumoniae</i> % <i>Morganella morganii</i> \$ <i>Serratia marcescens</i> \$° |
| Espèces résistantes |
| <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Enterococci</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Pseudomonas species</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pénicilline-intermédiaire et résistant) |

⁺ Cefixime a une mauvaise activité contre les staphylocoques (quelle que soit la sensibilité à la méthicilline)

\$ Susceptibilité intermédiaire naturelle.

% Spectre étendu bêta-laktamase (ESBL) Les souches productrices sont toujours résistantes.

& Taux de résistance <10% chez les patientes avec une cystite non compliquée, sinon ≥10%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité buccale absolue du céfixime se situe dans la plage de 22 à 54%. L'absorption n'est pas significativement modifiée par la présence de nourriture. Le céfixime peut donc être donné sans égard aux repas.

Distribution

La liaison des protéines sériques est bien caractérisée pour les sérums humains et animaux; Le céfixime est presque exclusivement lié à la fraction d'albumine, la fraction libre moyenne étant d'environ 30%. La liaison aux protéines du céfixime ne dépend que de la concentration dans le sérum humain à des concentrations très élevées, qui ne sont pas observées après le dosage clinique.

D'après des études in vitro, des concentrations de sérum ou d'urine de 1 mg/L ou plus ont été considérées comme adéquates pour les agents pathogènes les plus courants par rapport à lequel le céfixime est actif. En règle générale, les taux sériques maximaux après les doses adultes ou pédiatriques recommandées se situe entre 1.5 et 3 mg/L. Peu ou pas d'accumulation de céfixime se produit après un dosage multiple.

Biotransformation et élimination

Le céfixime est principalement éliminé en tant que médicament inchangé dans l'urine. La filtration glomérulaire est considérée comme le mécanisme prédominant. Les métabolites du céfixime n'ont pas été isolés du sérum ou de l'urine humaine.

Le transfert de céfixime marqué en ¹⁴C des rats allaitants à leur progéniture infirmière par le lait maternel était quantitativement petit (environ 1.5% de la teneur corporelle des mères en céfixime dans le chiot). Aucune donnée n'est disponible sur la sécrétion de céfixime dans le lait maternel humain. Le transfert placentaire de céfixime était petit chez des rats enceintes dosés avec du céfixime marqué.

Relations pharmacocinétiques / pharmacodynamiques

La pharmacocinétique du céfixime chez les personnes âgées en bonne santé (âge > 64 ans) et les jeunes bénévoles (11-35) a comparé l'administration de 400 mg de doses une fois par jour pendant 5 jours. Les valeurs moyennes de C_{MAX} et AUC étaient légèrement plus grandes chez les personnes âgées. Les patients âgés peuvent avoir la même dose que la population générale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Il n'y a aucune conclusion provenant de recherches sur la toxicité chronique suggérant que des effets secondaires inconnus à ce jour pourraient se produire chez l'homme. De plus, des études in vivo et in vitro n'ont donné aucune indication d'un potentiel pour provoquer une mutagénicité. Les études à long terme sur la cancérogénicité n'ont pas été menées.

Des études de reproduction ont été réalisées chez des souris et des rats à des doses allant jusqu'à 400 fois la dose humaine et n'ont révélé aucune preuve de fertilité ou de préjudice altéré ou de mal au fœtus en raison de cefixime. Chez le lapin, à des doses allant jusqu'à 4 fois la dose humaine, il n'y avait aucune preuve d'un effet tératogène; Il y avait une incidence élevée d'avortement et de décès maternel, qui est une conséquence attendue de la sensibilité connue des lapins aux changements induits par les antibiotiques dans la population de la microflore de l'intestin.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Cœur:

Admidon Pré-gélatinisé

Glycolate D'amidon de Sodium

Dioxyde de Silicium Colloïdal

Talc Purifié

Stéarate de Magnésium

Micro-Cellulose Cristalline (112)

Enrobage:

Dioxyde de Titane

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Stocker en dessous de 30°C et protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu du récipient

Blister 10 × 10 ALU/ALU.

Les comprimés CEFICONEX-400 sont disponibles dans une ampoule ALU/ALU de 10 comprimés. De tels 10 cloques dans un carton d'unité avec insert de pack.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière d'élimination.

7. Nom et adresse du fabricant

Relax Biotech Pvt. Ltd.

862/1, G.I.D.C., Makarpura

Vadodara-390010

Gujarat, India.

8. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Conical Pharmaceuticals

13 FF Raghuvir, Bapasararam chowk,

Nava Naroda, Ahmedabad- 382346,

Gujarat, India.

info@conicalpharmaceuticals.com