

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IXINE 200 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IXINE Comprimés pelliculés
Céfixime sous forme de céfixime trihydraté 200 mg

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

IXINE comprimés pelliculés

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment :

- Pyélonéphrites aiguës sans uropathies
- Infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites
- Surinfections bactériennes de bronchites aiguës et exacerbations de 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

Posologie

Adulte

La posologie d'IXINE est de 400 mg/jour 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.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

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 des patients hémodialysés, la posologie de la céfixime ne devra pas dépasser 4 mg/kg/jour en une administration.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la céfixime, à un antibiotique du groupe des céphalosporines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription de céphalosporine nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée à celle des céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
 - L'utilisation de 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 antibactériens 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 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, 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 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.
- Excipients à effet notoire :
 - IXINE comprimé contient du lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Précautions particulières 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).
- Chez l'enfant de moins de 6 mois, à ce jour, en l'absence d'études spécifiques, il est recommandé de ne pas utiliser la céfixime.

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 à la céfixime entraînait une diminution de 25 % de la clairance totale du produit. Chez l'homme, l'association d'un antiacide ne diminue pas l'absorption de la céfixime.

Interaction avec les examens de laboratoire :

Réactions faussement positives lors de la recherche de cétones dans les urines (par méthode au nitroprussiate).

Réaction faussement positive 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 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 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)

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.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Céphalosporine de troisième groupe, Code ATC : J01DD08

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 à Gram négatif.

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.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30 – 70 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Escherichia coli</i>	5 – 15 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 – 20 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Pasteurella</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia</i>	
Anaérobies	
<i>Fusobacterium</i>	10 – 20 %
<i>Prevotella</i>	30 – 70 %
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
Entérocoques	
<i>Listeria</i>	
<i>Staphylococcus</i>	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Serratia</i>	
Anaérobies	
Sauf <i>Prevotella</i> et <i>Fusobacterium</i>	

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

- Après administration par voie orale, en prise unique de 200 mg, les concentrations sériques maximales (C_{\max}) sont, en moyenne, de 3 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$), 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 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 µg/g de tissu, ces concentrations étant supérieures aux C.M.I. 90 % des germes sensibles, responsables des infections pulmonaires.

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 %).
- Aucun métabolite, sérique ou urinaire, n'a pu être mis en évidence chez l'animal comme chez l'homme.
- 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/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 de la 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.

Chez l'enfant

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

IXINE Comprimés pelliculés : lactose, cellulose microcristalline, talc, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 6000, povidone K30.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine en dessous de 30 °C.
Les suspensions reconstituées d'IXINE enfants et IXINE 1er âge peuvent être conservées pendant 7 jours à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

IXINE comprimés pelliculés
Plaquette aluminium/aluminium contenant 10 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Exphar sa
Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines
BELGIQUE
Téléphone : +32 2(0)67 68 84 19
Fax : +32 2(0)67 68 84 05

8. DISPENSATION

Vente sans ordonnance
Liste I

Vente sur ordonnance

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, District Alwar (Raj.)
INDE
Téléphone : 91+11+25920748
Fax : 91+11+25920747

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Février 2019.