

RESSUME DES CARACTERISTIQUES DES PRODUITS :

NEOFIXIM[®] 400 mg

Comprimé pelliculé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEOFIXIM 400 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé sécable contient 400 mg de céfixime (sous forme de céfixime trihydraté)
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé ..

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NEOFIXIM 400 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué dans le traitement des infections suivantes, dues à des germes sensibles (voir rubrique 5.1) :

- Exacerbations aiguës de bronchite chronique (EABC)
- Otites moyennes aiguës
- Cystites aiguës non compliquées
- Pyélonéphrites non compliquées.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : la posologie recommandée chez l'adulte est de 400 mg par jour, en deux administrations prises à 12 heures d'intervalle d'une dose de 200 mg.

Sujets âgés

Les sujets âgés peuvent recevoir la même dose que celle recommandée chez l'adulte. La fonction rénale doit être évaluée et la posologie doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale sévère (voir « Posologie en cas d'insuffisance rénale ») (voir ci-dessus et rubrique 4.4).

Adolescents âgés de plus de 12 ans

Ils doivent être traités avec la dose recommandée chez l'adulte (400 mg par jour répartis en deux prises, soit 200 mg toutes les 12 heures).

Enfants âgés de moins de 12 ans

La forme pharmaceutique en comprimés n'est pas adaptée aux enfants de moins de 12 ans.

Insuffisance rénale

Le céfixime peut être administré en cas d'insuffisance rénale.

Les patients dont la clairance de la créatinine est au moins égale à 20 ml/min peuvent recevoir les doses et le schéma d'administration du sujet normo-rénal.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 200 mg une fois par jour.

Chez les patients traités par dialyse péritonéale chronique ambulatoire ou par hémodialyse, la dose et la fréquence d'administration doivent reprendre les recommandations posologiques de patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min.

Les données relatives à l'utilisation du céfixime chez les enfants et les adolescents présentant une insuffisance rénale sont insuffisantes. Par conséquent, l'utilisation du céfixime chez ces groupes de patients est déconseillée.

Mode d'administration

NEOFIXIM est destiné à l'administration orale uniquement.

Les comprimés de NEOFIXIM doivent être pris avec une quantité suffisante d'eau.

NEOFIXIM peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2).

Durée du traitement

La durée habituelle de traitement est de 7 jours. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à 14 jours, selon la sévérité de l'infection.

Dans la cystite aiguë non compliquée de la femme, le traitement est de 1 à 3 jours.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au céfixime, aux autres céphalosporines ou à l'un des excipients du comprimé.
- Antécédent de réaction d'hypersensibilité immédiate et/ou grave à la pénicilline ou à tout antibiotique de la famille des bêta-lactamines.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le céfixime doit être administré avec précaution chez les patients ayant présenté une hypersensibilité à d'autres médicaments.

Les céphalosporines doivent être administrées avec précaution chez les patients allergiques aux pénicillines, du fait de l'allergie croisée partielle mise en évidence entre pénicillines et céphalosporines.

Patients ayant présenté des réactions graves (y compris une anaphylaxie) aux deux classes de médicaments : il convient de prendre des précautions particulières chez les patients ayant présenté une réaction allergique aux pénicillines ou à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines car des réactions croisées peuvent se produire (pour les contre-indications dues à des réactions connues d'hypersensibilité, voir rubrique 4.3).

En cas de réactions d'hypersensibilité graves ou de réactions anaphylactiques survenant après l'administration de céfixime, l'utilisation du céfixime doit être immédiatement interrompue et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées.

Insuffisance rénale

Le céfixime doit être administré avec précaution chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les données relatives à l'utilisation du céfixime chez les enfants et les adolescents présentant une insuffisance rénale sont insuffisantes. Par conséquent, l'utilisation du céfixime chez ces groupes de patients est déconseillée.

La fonction rénale doit être surveillée en cas de traitement associant des préparations à base de céfixime et des antibiotiques de la famille des aminosides, la polymyxine B, la colistine ou des diurétiques de l'anse à fortes doses (par exemple le furosémide) en raison du risque d'insuffisance rénale additionnelle. Ceci s'applique particulièrement aux patients ayant déjà une fonction rénale diminuée (voir rubrique 4.5).

Le traitement par le céfixime à la dose recommandée (400 mg) peut altérer de façon notable la flore normale du côlon et entraîner la prolifération de clostridies. Des études ont mis en évidence qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est la cause principale des diarrhées associées aux antibiotiques. En cas de diarrhée persistante sévère, survenant pendant ou après utilisation de céfixime, le risque de colite pseudomembraneuse engageant le pronostic vital doit être pris en considération. L'utilisation de céfixime doit être interrompue et des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en œuvre. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme intestinal est contre-indiquée (voir rubrique 4.8).

L'utilisation prolongée de céfixime peut entraîner une prolifération de germes non sensibles. Des cas de réactions cutanées graves tel que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ou de toxidermie bulleuse (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ont été décrits chez des patients traités par céfixime (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent, le céfixime doit être arrêté immédiatement.

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

La prise concomitante de substances potentiellement néphrotoxiques (telles que les aminosides, la colistine, la polymyxine et la viomycine) et de diurétiques puissants (tels que l'acide éthacrynique ou le furosémide) entraîne un risque accru d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

La nifédipine, un inhibiteur calcique, peut accroître la biodisponibilité du céfixime jusqu'à 70 %.

L'administration de céfixime peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Il est donc recommandé d'utiliser des méthodes contraceptives non hormonales supplémentaires.

Comme avec les autres céphalosporines, des augmentations du taux de prothrombine ont été observées chez quelques patients. Des précautions doivent donc être prises chez les patients recevant un traitement anticoagulant.

La recherche de glucose dans les urines peut donner de faux positifs avec le réactif de Benedict, la liqueur de Fehling ou les comprimés de sulfate de cuivre pour test, mais pas avec les méthodes de dosage utilisant les réactions enzymatiques de la glucose oxydase.

Un test de Coombs direct faussement positif a été observé avec des traitements par céphalosporines. Par conséquent, un test de Coombs positif doit être considéré comme pouvant être dû au médicament.

La recherche de corps cétoniques dans les urines peut donner un résultat faussement positif avec les tests utilisant le nitroprussiate, mais pas avec ceux utilisant le nitroferrocyanure.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du céfixime chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, CEFIXIME INNARM ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le médecin le juge nécessaire.

Allaitement

On ne sait pas si le céfixime est excrété dans le lait maternel. Les études non cliniques ont montré une excrétion du céfixime dans le lait chez l'animal. La décision de poursuivre/interrompre l'allaitement ou de poursuivre/interrompre le traitement par céfixime, doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par céfixime pour la mère. Cependant, sans donnée disponible sur une expérience clinique plus importante, CEFIXIME INNARM ne doit pas être prescrit aux femmes allaitantes.

Fertilité

Les études sur la reproduction effectuées chez les souris et les rats n'ont pas montré d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

NEOFIXIM n'a aucune influence connue sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Dans cette rubrique, la convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences des effets indésirables :

- très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ;
- très rare ($< 1/10\ 000$) et
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Surinfection bactérienne, surinfection fongique	Colite associée aux antibiotiques (voir rubrique 4.4)	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Eosinophilie	Leucopénie, agranulocytose, pancytopénie, thrombopénie, anémie hémolytique	Thrombocytose, neutropénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Choc anaphylactique, maladie sérique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie		
Affections du système nerveux		Céphalée	Vertige	Hyperactivité psychomotrice	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Douleur abdominale, nausées, vomissements	Flatulence		
Affections hépatobiliaires				Hépatite, ictère cholestatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Œdème de Quincke, prurit	Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell	Eruption cutanée avec éosinophilie et symptômes généralisés (DRESS) (voir

					rubrique 4.4), érythème polymorphe
Affections du rein et des voies urinaires				Néphrite interstitielle	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Inflammation de la muqueuse, pyrexie		
Investigations		Elévation des enzymes hépatiques (transaminases, phosphatase alcaline)	Elévation de l'urée sanguine	Elévation de la créatininémie	Tests de Coombs direct et indirect positifs (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

Il n'existe pas de cas de surdosage avec le céfixime.

Les effets indésirables observés à des doses allant jusqu'à 2 g de céfixime chez des sujets sains n'étaient pas différents de ceux observés chez les patients traités aux doses recommandées. Un lavage gastrique peut être indiqué en cas de surdosage. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne permettent pas d'éliminer suffisamment de céfixime de la circulation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Classe pharmacothérapeutique : céphalosporines de troisième génération, code ATC : J01DD08

Mécanisme d'action

Le céfixime est un agent antibactérien de la classe des céphalosporines. Comme les autres céphalosporines, le céfixime exerce son activité antibactérienne en se liant aux protéines de liaison aux pénicillines impliquées dans la synthèse des parois bactériennes et en inhibant leur action. Ceci entraîne une lyse bactérienne et la mort cellulaire.

Relation pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD)

Le temps nécessaire pendant lequel la concentration plasmatique du céfixime se situe au-dessus de la CMI de la bactérie pathogène s'est avéré être le paramètre le plus prédictif de l'efficacité dans les études de 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 élargi et/ou par des enzymes chromosomiques (AmpC) pouvant être induites ou dérégulées chez certaines espèces de bactéries aérobies à Gram négatif

- diminution de l'affinité des protéines de liaison aux pénicillines
- diminution de la perméabilité de la membrane externe de certains organismes à Gram négatif, limitant l'accès aux protéines de liaison aux pénicillines
- pompes à efflux (expulsant le médicament)

Plusieurs de ces mécanismes de résistance peuvent coexister au sein d'une seule cellule bactérienne. Selon le ou les mécanismes présents, les bactéries peuvent exprimer une résistance croisée à plusieurs ou à toutes les autres bêta-lactamines et/ou aux antibactériens d'autres classes.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques cliniques pour la concentration minimale inhibitrice (CMI) du céfixime établies par EUCAST (janvier 2013) sont :

- *H. influenzae* : sensible $\leq 0,12^*$ mg/L, résistant $> 0,12$ mg/L ;
- *M. catarrhalis* : sensible $\leq 0,5$ mg/L, résistant $> 1,0$ mg/L ;
- *Neisseria gonorrhoeae* : sensible $\leq 0,12$ mg/L, résistant $> 0,12$ mg/L ;
- *Enterobacteriaceae* : sensible $\leq 1,0$ mg/L, résistant $> 1,0$ mg/L (pour les infections urinaires non compliquées uniquement).
- Concentrations critiques non liées à l'espèce : données insuffisantes
- * Les isolats ayant des CMI supérieures à la concentration critique de sensibilité sont très rares ou n'ont pas encore été décrits. L'identification et les antibiogrammes de ces isolats doivent être répétés et, si le résultat est confirmé, l'isolat doit être adressé à un laboratoire de référence. Jusqu'à la confirmation de la réponse clinique pour des isolats identifiés avec des CMI supérieures à la concentration critique actuelle de résistance, ces isolats doivent être considérés comme résistants.

Sensibilité

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces, et il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Espèces habituellement sensibles
<u>Aérobies à Gram positif :</u> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif :</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> %
Espèces inconstamment sensibles (Résistance acquise $\geq 10\%$)
<u>Aérobies à Gram positif :</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <u>Aérobies à Gram négatif :</u> <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 naturellement résistantes
<u>Aérobies à Gram positif :</u> Entérocoques <i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermédiaire et résistant à la pénicilline) <i>Staphylococcus</i> spp. <u>Aérobies à Gram négatif</u> Espèces de <i>Pseudomonas</i> <u>Autres micro-organismes</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Clostridium difficile</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺

+ L'activité du céfixime sur les staphylocoques est faible (indépendamment de la sensibilité à la méticilline)

\$ Sensibilité naturelle intermédiaire

% Les souches productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) sont toujours résistantes

& Taux de résistance < 10 % pour des isolats provenant de patientes avec une cystite non compliquée, autrement > 10 %

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité orale absolue du céfixime est comprise entre 40 et 50 %. L'absorption n'est pas modifiée significativement par la présence d'aliments. Le céfixime peut donc être pris au cours ou à distance des repas.

Distribution

La liaison aux protéines sériques est bien caractérisée dans le sérum de l'homme et celui de l'animal ; le céfixime est presque exclusivement lié à l'albumine, la fraction libre moyenne étant de 30 % environ. La liaison protéique du céfixime est concentration-dépendante dans le sérum humain uniquement à de très fortes concentrations qui ne sont pas observées en pratique clinique. Les études *in vitro* ont montré que des concentrations sériques ou urinaires d'au moins 1 mcg/ml étaient considérées comme suffisantes vis-à-vis des pathogènes les plus fréquents contre lesquels le céfixime est actif. Habituellement, les pics de concentrations sériques après les doses recommandées chez l'adulte ou chez l'enfant sont compris entre 1,5 et 3 mcg/ml. Après administrations répétées, l'accumulation du céfixime est faible voire inexistante.

Biotransformation et élimination

Les paramètres pharmacocinétiques du céfixime chez des volontaires sains âgés (plus de 64 ans) et jeunes (11-35 ans) ont été comparés après l'administration de doses de 400 mg une fois par jour pendant 5 jours. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC étaient légèrement plus élevées chez les patients âgés. Les patients âgés peuvent recevoir la même dose que celle administrée à la population générale (voir rubrique 4.2).

Le céfixime est essentiellement éliminé dans l'urine sous forme inchangée. La filtration glomérulaire est considérée comme le mécanisme principal. Aucun métabolite du céfixime n'a été isolé dans le sérum ou l'urine de l'homme.

Le passage de céfixime marqué au ^{14}C par le lait de rates allaitantes à leur portée a été quantitativement faible (environ 1,5 % de la quantité de céfixime observé chez la mère retrouvé chez les rats). Il n'existe aucune donnée sur le passage du céfixime dans le lait maternel humain.

Le passage du céfixime dans le placenta était faible chez des rates gravides ayant reçu du céfixime marqué.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun résultat des investigations de toxicité chronique ne laisse supposer que des effets indésirables non connus à ce jour puissent se produire chez l'homme. De plus, aucun signe de risque de mutagénicité n'a été mis en évidence dans les études *in vivo* et *in vitro*. Aucune étude à long terme de cancérogénicité n'a été menée.

Des études sur la reproduction ont été menées chez des souris et des rats à des doses allant jusqu'à 400 fois la dose humaine ; elles n'ont pas mis en évidence de baisse de la fertilité ni d'effet délétère lié au céfixime chez le fœtus. Chez le lapin, à des doses allant jusqu'à 4 fois la dose humaine, aucun signe d'effet tératogène n'a été observé ; la fréquence des avortements et des décès maternels était élevée, ce qui est une conséquence attendue de la sensibilité connue des lapins aux modifications de la population de la flore intestinale provoquées par les antibiotiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline (PH-102)

Croscarmellose sodique

Crospovidone

Stéarate de magnésium

Silice anhydre colloïdale

Hypromellose (E-5)

Éthylcellulose

Dioxyde de titane Hypromellose (E-15)

Phtalate de dibutyle

Talc purifié

Alcool isopropylique Dichlorométhane

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

. 10 comprimés sous blister Alu-Alu.

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

PRODIPHARM,

No 6 Bis Espace Bureaux la Fontaine, Avenue Ahmed Chaouki
Fès, Maroc

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

E-2019-0871

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

06/02/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I