

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IXINE Enfants, poudre pour suspension buvable 100 mg/5 ml

IXINE Nourrissons, poudre pour suspension buvable 40 mg/5 ml

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IXINE Enfant :

Chaque 5 ml de suspension reconstituée contient 100 mg de Céfixime (sous forme de céfixime trihydraté) .

IXINE Nourrissons :

Chaque 5 ml de suspension reconstituée contient 40 mg de Céfixime (sous forme de céfixime trihydraté) .

Excipient(s) à effet notoire :

Saccharose, benzoate sodique (E211), tartrazine (E102)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont limitées, chez l'enfant de plus de 6 mois, 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

Posologie

La posologie d'IXINE poudre pour suspension buvable chez l'enfant (au-dessus de 6 mois) est de 8 mg/kg/jour en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, soit 4 mg/kg et par prise.

La suspension buvable est à reconstituer par addition d'eau plate jusqu'au trait de jauge pour l'obtention d'un volume total de 40 ml et à agiter avant l'emploi.

La dose par prise est indiquée en unité de volume sur le bouchon gradué.

Deux prises par jour sont nécessaires.

Par exemple, pour un enfant de 10 kg, la dose est de $4 \times 10 = 40$ mg, ce qui correspond à 5 ml de IXINE nourrissons à administrer par prise, et ce, deux fois par jour.

Présentations préconisées en fonction de l'âge

6 à 30 mois	IXINE nourrissons poudre pour suspension buvable 40mg/5ml
30 mois à 12 ans	IXINE enfants poudre pour suspension buvable 100mg/5ml
>12 ans et adultes	IXINE, comprimé à 200mg

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 du 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 au 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.
- Réactions cutanées graves : 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. 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 de tout autre signe d'hypersensibilité cutanée.
- 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 le céfixime, a également été décrite. Si un patient développe une anémie sous céfixime, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et le 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.
- Excipients à effet notoire :
- IXINE, poudre pour suspension buvable contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).
- IXINE, poudre pour suspension buvable contient du benzoate de sodium. Le benzoate de sodium peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés.
- IXINE poudre pour suspension buvable contient de la tartrazine pouvant causer des réactions allergiques.
- IXINE, poudre pour suspension buvable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, 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 rubrique 4.2 et 5.2).
- Chez l'enfant de moins de 6 mois, à ce jour, en l'absence d'études spécifiques, il est recommandé de ne pas utiliser le 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 au 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 du céfixime.

Interaction 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 d'avantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Bien que ce médicament soit destiné aux nourrissons et enfants, les recommandations suivantes sont données à titre d'information.

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 fœtotoxique.

Allaitement

Il n'y a pas de données permettant de savoir si le céfixime passe dans le lait maternel. Cependant, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Néanmoins, l'allaitement (ou le traitement) doit être interrompu 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

Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : 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).

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

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 hépato-biliaires

- Jaunisse, hépatite

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 aiguë par néphrite interstitielle

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Eruption cutanée, prurit
- 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines 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.

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

Les études pharmacocinétiques ont démontré la bioéquivalence des formes comprimé et poudre pour suspension buvable (granulé).

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 µg/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 µg/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 1 µg/g de tissu, ces concentrations étant supérieures aux C.M.I. de 90 % des germes sensibles, responsables des infections pulmonaires.

Élimination

- L'élimination du 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 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.

Chez l'enfant

- Les concentrations sériques obtenues après administration, en prise unique, de 4 mg/kg de céfixime (poudre pour suspension buvable : 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 $1,24 \pm 0,94$ µg/ml.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

IXINE Poudre pour suspension buvable : silice colloïdale anhydre, benzoate sodique (E211), gomme xanthane, essence de fraise, tartrazine jaune (E102), saccharose.

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 nourrissons et IXINE enfants peuvent être conservées pendant 7 jours à température ambiante.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

IXINE nourrissons : Boîte de 1 flacon de 40 ml en HDPE contenant 7,68 g de poudre pour suspension buvable. Un gobelet doseur gradué à 2,5ml, 5 ml 7.5 ml et 10 ml est fournie avec le flacon.

IXINE enfant : Boîte de 1 flacon de 40 ml en HDPE contenant 19,20 g de poudre pour suspension buvable. Un gobelet doseur gradué à 2,5ml, 5 ml 7.5 ml et 10 ml est fournie avec le flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Instructions pour la reconstitution :

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Ajouter une petite quantité d'eau plate et agiter énergiquement. Ajouter de l'eau jusqu'au niveau marqué sur le flacon.
3. Bien agiter pendant 1 à 2 minutes pour obtenir une suspension homogène.
4. Inscrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 7 jours).

Un gobelet doseur en matière plastique transparente gradué à 2,5ml, 5 ml et 10 ml est fourni avec le flacon.

Mode d'emploi:

Bien agiter le flacon fermé avec la suspension reconstituée avant chaque utilisation.

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

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

Expfar SA

Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II, Avenue Thomas Edison 105, 1402 Thines,
BELGIQUE

8. DISPENSATION

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,

E-1105, Industrial Area, Phase-III, Bhiwadi, District Alwar (Raj.) INDE

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2023