



1.9 RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ci-joint



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1.NOM DU MÉDICAMENT

1.1Nom du Produit :

GRAMOCEF O 400

Céfixime Capsules

1.2 Concentration :

400

2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient :

Céfixime USP en tant que Trihydrate équivalent au Céfixime anhydre400
mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3.FORME PHARMACEUTIQUE

Capsules

Micro/Micro PTD de couleur violette/blanche de taille « 0 », chaque capsule contenant une poudre granuleuse de couleur blanche à jaune clair.

4.DONNÉES CLINIQUES

4.1Indications thérapeutiques Infections des voies urinaires non compliquées

Infection des voies urinaires non compliquée causée par *Escherichia coli* et *Proteus mirabilis*.

Otite Moyenne

Otite moyenne causée par *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Streptococcus pyogenes*. (L'efficacité de *Streptococcus pyogenes* dans ce système d'organes a été étudiée dans moins de 10 infections.)



Remarque : La réponse globale était d'environ 10 % plus faible pour le céfixime que pour le médicament de comparaison chez les patients atteints d'otite moyenne causée par *Streptococcus pneumoniae*.

Pharyngite et Amygdalite

Pharyngite et amygdalite causées par *Streptococcus pyogenes*. (Note : La pénicilline est le médicament habituel de choix dans le traitement des infections à *Streptococcus pyogenes*. Le céfixime est généralement efficace dans l'éradication de *Streptococcus pyogenes* du nasopharynx ; cependant, les données établissant l'efficacité du céfixime dans la prévention subséquente de la fièvre rhumatismale ne sont pas disponibles.)

Exacerbations aiguës des bronchites chroniques

Exacerbations aiguës de bronchite chronique causées par *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

Gonorrhée non compliquée (cervical / urétral)

Gonorrhée (cervicale / urétrale) non compliquée causée par *Neisseria gonorrhea* (isolats produisant de la pénicillinase et ne produisant pas de la pénicillinase).

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

La dose recommandée de Céfixime est de 400 mg par jour. Il peut être administré en comprimé ou en capsule de 400 mg par jour ou le comprimé de 400 mg peut être fractionné et administré en un demi-comprimé toutes les 12 heures. Pour le traitement des infections cervicales/urétrales gonococciques non compliquées, une dose orale unique de 400 mg est recommandée. La capsule et le comprimé peuvent être administrés indépendamment de la nourriture.

Une dose thérapeutique de Céfixime doit être administrée pendant au moins 10 jours dans le traitement des infections à *Streptococcus pyogenes*.

Par conséquent, le comprimé ou la gélule ne doit pas être substitué à la suspension dans le traitement de l'otite moyenne.

Une dose thérapeutique de Céfixime doit être administrée pendant au moins 10 jours dans le traitement des infections à *Streptococcus pyogenes*.



Mode d'administration : Administration orale

4.3 Contre-indications

Le céfixime est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie connue au céfixime ou à d'autres céphalosporines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (incluant choc et décès) ont été rapportées avec l'utilisation de Céfixime.

Avant l'instauration du traitement par Céfixime, il convient de rechercher soigneusement si le patient a déjà présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. Si ce produit doit être administré à des patients sensibles à la pénicilline, il convient d'être prudent, car une hypersensibilité croisée entre les bêtalactamines est clairement documentée et peut survenir chez jusqu'à 10 % des patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline. Arrêter le traitement avec le médicament si une réaction allergique à Céfixime se produit.

Diarrhée associée à *Clostridium Difficile*

Des diarrhées associées à *Clostridium difficile* (DACD) ont été signalées avec l'emploi de presque tous les agents antibactériens, y compris le céfixime et se manifeste par des symptômes allant d'une légère diarrhée à la colite mortelle. Le traitement par des agents antibactériens altère la flore normale du côlon, entraînant la surpopulation de *C. difficile*

Le *C. difficile* produit les toxines A et B qui contribuent au développement de la CDAD. Les souches productrices de l'hypertoxine de *C. difficile* entraînent une augmentation de la morbidité et de la mortalité, car ces infections peuvent être réfractaires à la thérapie antimicrobienne et nécessiter une colectomie. La CDAD doit être envisagée chez tous les patients qui présentent une diarrhée après l'utilisation d'un antibiotique. Des antécédents médicaux soigneux sont nécessaires puisque l'on a signalé que la CDAD survient plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

En cas de DACD suspectée ou confirmée, il peut être nécessaire d'interrompre l'antibiothérapie en cours non destinée à traiter le *C. difficile*. Prise en charge appropriée des liquides et des électrolytes, supplémentation en protéines,



le traitement antibiotique du *C. difficile* et l'évaluation chirurgicale doivent être institués selon les indications cliniques.

Ajustement posologique dans l'Insuffisance Rénale

La posologie de Céfixime doit être ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale ainsi que chez ceux qui subissent une dialyse péritonéale ambulatoire continue (CAPD) et une hémodialyse (HD). Les patients sous dialyse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Effets de coagulation

Les céphalosporines, y compris le céfixime, peuvent être associées à une baisse de l'activité de la prothrombine. Les patients à risque comprennent les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, ou en mauvais état nutritionnel, ainsi que les patients recevant un traitement antimicrobien prolongé et les patients ayant déjà reçu un traitement anticoagulant stabilisé. Le temps de prothrombine doit être surveillé chez les patients à risque et la vitamine K exogène doit être administrée selon les indications.

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription de Céfixime en l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'apporter un bénéfice au patient et augmente le risque de développement de bactéries résistantes aux médicaments.

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

Carbamazépine

Des taux élevés de carbamazépine ont été signalés après la commercialisation lorsque le céfixime est administré en concomitance. Une surveillance médicamenteuse peut être utile pour détecter une altération des concentrations plasmatiques de carbamazépine.

Warfarine et anticoagulants

Une augmentation du temps de prothrombine, avec ou sans saignement clinique, a été signalée lorsque Céfixime était administré en concomitance.

Interactions Avec les Analyses de Laboratoire

Une réaction faussement positive des cétones dans l'urine peut survenir avec les tests utilisant le nitroprussiate mais pas avec ceux utilisant le nitroferricyanure.



4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Grossesse de catégorie B. Des études sur la reproduction ont été effectuées chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 40 fois la dose humaine et n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'atteinte au fœtus attribuable au Céfixime. Il n'existe pas d'étude adaptée et standardisée chez la femme enceinte. Étant donné que les études sur la reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Travail et Accouchement

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de Céfixime pendant le travail et l'accouchement. Le traitement ne doit être administré que s'il est clairement indiqué.

Allaitement

On ignore si le Céfixime est excrété ou non dans le lait maternel. L'arrêt temporaire d'allaitement doit être envisagé pendant le traitement avec ce médicament.

4.7 Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines

En cas d'effets indésirables tels qu'une encéphalopathie (pouvant inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience, des troubles du mouvement), le patient ne doit pas utiliser de machines ou conduire un véhicule.

4.8 Effets indésirables

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions largement différentes, les taux de réactions indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être comparés directement aux taux des essais cliniques d'un autre médicament et ne peuvent pas refléter les taux observés en pratique.

Les réactions gastro-intestinales ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les essais menés aux États-Unis sur les comprimés, ils ont été rapportés chez 30 % des patients adultes prenant un schéma posologique deux fois par jour ou une fois par jour. Cinq pour cent (5 %) des patients participant aux essais cliniques menés aux États-Unis ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables liés au médicament. Les effets indésirables individuels ont été la diarrhée 16 %, les selles molles ou fréquentes 6 %, les



douleurs abdominales 3 %, les nausées 7 %, la dyspepsie 3 % et la flatulence 4 %. L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux, y compris la diarrhée et les selles molles, chez les enfants recevant la suspension était comparable à celle observée chez les adultes recevant les comprimés.

Expérience postcommercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après l'utilisation de céfixime. Les taux d'incidence étaient inférieurs à 1 sur 50 (moins de 2 %).

Gastro-intestinales

Plusieurs cas documentés de colite pseudo-membraneuse ont été identifiés au cours des essais cliniques. L'apparition de symptômes de colite pseudomembraneuse peut survenir pendant ou après le traitement.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (y compris les chocs et les décès), éruptions cutanées, urticaire, fièvre médicamenteuse, prurit, angioedème et œdème facial. On a signalé des réactions érythémateuses multiformes, le syndrome de Stevens-Johnson et des réactions de type maladie sérique.

Hépatique

Élévations transitoires de SGPT, SGOT, phosphatase alcaline, hépatite, jaunisse.

Rénal

Élévations transitoires d'azote uréique ou de créatinine, insuffisance rénale aiguë

Système nerveux central : Maux de tête, vertiges, crises d'épilepsie

Système hémostatique et lymphatique

Thrombocytopénie transitoire, leucopénie, neutropénie, prolongation du temps de prothrombine, LDH élevée, pancytopénie, agranulocytose et éosinophilie

Tests de laboratoire anormaux

Hyperbilirubinémie

Autres effets indésirables

Prurit génital, vaginite, candidose, nécrolyse épidermique toxique



Effets indésirables signalés pour les médicaments de la classe des céphalosporines

Réactions allergiques, surinfection, dysfonction rénale, néphropathie toxique, dysfonction

hépatique y compris cholestase, anémie aplasique, anémie hémolytique, hémorragie et colite.

Plusieurs céphalosporines ont été impliquées dans le déclenchement de crises convulsives, en particulier chez des patients atteints d'insuffisance rénale lorsque la dose n'a pas été réduite.

Le médicament doit être arrêté en cas de convulsions associées au traitement médicamenteux. Un traitement anticonvulsivant peut être administré si cliniquement indiqué.

4.9 Surdosage

Un lavage gastrique peut être indiqué ; sinon, il n'existe pas d'antidote spécifique. Le céfixime n'est pas éliminé en quantités significatives de la circulation par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Les effets indésirables observés chez un petit nombre de volontaires adultes en bonne santé recevant des doses uniques allant jusqu'à 2 g de céfixime n'ont pas été différents du profil observé chez les patients traités aux doses recommandées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le céfixime est une céphalosporine orale de troisième génération qui a une activité bactéricide *in vitro* marquée contre une grande variété d'organismes Gram positif et Gram négatif.

L'efficacité clinique a été démontrée dans les infections causées par des agents pathogènes courants tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, les espèces *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae* (souches productrices ou non de bêta-lactamases), *Branhamella catarrhalis* (souches productrices ou non de bêta-lactamases) et Espèces *Enterobacter*.

Il est très stable en présence d'enzymes bêta-lactamases.

La plupart des souches d'entérocoques (*Streptococcus faecalis*, streptocoques du groupe D) et de Staphylocoques (y compris les souches coagulase positives et négatives et les souches résistantes à la méticilline) sont résistantes au Céfixime. En outre, la plupart des souches de *Pseudomonas*, *Bacteriodes fragilis*, *Listeria monocytogenes* et *Clostridia* sont résistantes au Céfixime.



Mécanisme d'action

Comme pour les autres céphalosporines, l'action bactéricide du céfixime résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. Le céfixime est stable en présence de certaines enzymes bêtalactamases. Par conséquent, certains organismes résistants aux pénicillines et à certaines céphalosporines en raison de la présence de bêtalactamases peuvent être sensibles au céfixime.

Résistance

La résistance au céfixime dans les isolats d'*Haemophilus influenzae* et de *Neisseria gonorrhoeae* est le plus souvent associée à des altérations des protéines fixatrices de pénicilline (PBP). Le céfixime peut exercer une activité limitée contre les Enterobacteriaceae produisant des bêtalactamases à spectre étendu (BLSE). Les espèces de *Pseudomonas*, les espèces d'*Enterococcus*, les souches de streptocoques du groupe D, *Listeria monocytogenes*, la plupart des souches de staphylocoques (y compris les souches résistantes à la méthicilline), la plupart des souches d'*Enterobacter*, la plupart des souches de *Bacteroides fragilis* et la plupart des souches de *Clostridium* sont résistantes au céfixime.

Activité antimicrobienne

Le céfixime s'est révélé actif contre la plupart des isolats des micro-organismes suivants, tant *in vitro* que dans les infections cliniques

Bactéries à Gram positif

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Bactéries à Gram négatif

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, mais leur signification clinique est inconnue. Au moins 90 % des bactéries suivantes présentent une concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* inférieure ou égale au seuil de sensibilité du céfixime contre des isolats de genre ou de groupe



d'organismes similaires. Cependant, l'efficacité du céfixime dans le traitement des infections cliniques dues à ces bactéries n'a pas été établie dans des essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

Bactéries à Gram positif

Streptococcus agalactiae

Bactéries à Gram négatif

Citrobacter amalonaticus

Citrobacter diversus

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris Espèces de

cProvidencia Espèces de

Salmonella

Serratia marcescens

Espèce de *Shigella*

4.10 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La capsule de 100 mg est bioéquivalente à la gélule de 100 mg à jeun. Cependant, les aliments réduisent l'absorption après l'administration de la capsule d'environ 15 % par rapport à l'ASC et de 25 % par rapport à la C_{max}.

Les concentrations sériques maximales sont atteintes entre 2 et 6 heures après l'administration orale d'un comprimé unique à 200 mg, d'un comprimé unique à 400 mg ou d'une suspension orale à 400 mg de Céfixime. Les concentrations sériques maximales se situent entre 2 et 5 heures après une seule administration de 200 mg de suspension. Les concentrations sériques maximales se situent entre 3 et 8 heures après l'administration orale d'une seule capsule de 400 mg.



Distribution

La liaison aux protéines sériques est indépendante de la concentration, avec une fraction liée d'environ 65 %. Il y a eu peu d'accumulation de médicament dans le sérum ou l'urine après l'administration de doses multiples pendant 14 jours dans le cadre d'une étude portant sur une formulation de recherche qui est moins biodisponible que le comprimé ou la suspension. On ne dispose pas de données adéquates sur les concentrations de céfixime dans le liquide céphalorachidien.

Métabolisme

Il n'y a aucune preuve du métabolisme du céfixime in vivo.

Élimination

Environ 50 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine en 24 heures. Des études chez l'animal ont montré que le céfixime est également excrété à plus de 10 % de la dose administrée dans la bile.

4.11 Données de sécurité précliniques

Aucune étude à vie n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérigène chez les animaux. Le céfixime n'a pas provoqué de mutations ponctuelles dans les bactéries ou les cellules de mammifères, de dommages à l'ADN ou aux chromosomes in vitro et n'a pas présenté de potentiel clastogène in vivo dans le test du micronoyau chez la souris. La fertilité et la performance reproductive chez les rats n'ont pas été affectées par le Céfixime à des doses allant jusqu'à 25 fois la dose thérapeutique adulte.



6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate de calcium dibasique

Dioxyde de silicium colloïdal-

Aérosil Talc

Dioxyde de silice Laurylsulfate de

sodium Stéarate de magnésium

Capuchon HEG taille 0, violet/blanc micro / micro imprimé

6.2 Incompatibilités

Sans Objet

6.3 Durée de conservation

La durée de conservation est de 36 mois à compter de la date de fabrication

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30 °C, hors de la portée des enfants

6.5 Nature et contenu du récipient

Plaquettes thermoformées Alu/Alu de 10 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigence particulière

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

MICRO LABS LIMITED

31, Race course road

Bangalore-560001

Inde



8. Numéro du registre du médicament.

Sans objet

9. Date de l'autorisation ou du dernier renouvellement de l'autorisation

Sans objet

10. Date de mise à jour du texte

mars 2021