

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr
AURO-CEFIXIME

Comprimés de céfixime
400 mg

Norme du fabricant

Antibiotique

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8
CANADA

N° de contrôle de la présentation : 239324

Date de révision :

Le 10 juin 2020

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AURO-CEFIXIME
Comprimés de céfixime
400 mg
Norme du fabricant

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le céfixime exerce son effet bactéricide en se fixant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP) et en inhibant la synthèse des peptidoglycanes, ce qui endommage la paroi cellulaire de la bactérie.

Après administration orale, le céfixime atteint ses pics de concentration sérique en environ 4 heures. Sa demi-vie est de 3 à 4 heures et n'est pas liée à la dose. Le céfixime est excrété par des mécanismes rénaux et biliaires. Environ 50 % de la dose absorbée sont excrétés inchangés dans l'urine en 24 heures. Rien n'indique que le céfixime soit métabolisé *in vivo*.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AURO-CEFIXIME (céfixime) est indiqué dans le traitement des infections suivantes, causées par des souches sensibles des microorganismes spécifiés :

Voies respiratoires supérieures :

Pharyngite et amygdalite causées par *S. pyogenes*.

Oreille moyenne :

Otite moyenne causée par *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (souches productrices et non productrices de bêta-lactamase), *M. catarrhalis*, appelé anciennement *B. catarrhalis* (souches productrices et non productrices de bêta-lactamase) et *S. pyogenes*.

Sinus de la face :

Sinusite causée par *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (souches productrices et non productrices de bêta-lactamase) et *M. catarrhalis*, appelé anciennement *B. catarrhalis* (souches productrices et non productrices de bêta-lactamase).

Voies respiratoires inférieures :

Bronchite aiguë causée par *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, appelé anciennement *B. catarrhalis* (souches productrices et non productrices de bêta-lactamase) et *H. influenzae* (souches productrices et non productrices de bêta-lactamase).

Voies urinaires :

Cystite et urétrite aiguës non compliquées causées par *E. coli*, *P. mirabilis* et le genre *Klebsiella*.

Gonorrhée non compliquée :

Gonorrhée non compliquée (cervicale, urétrale, ou les 2, et rectale) causée par *Neisseria gonorrhoeae*, y compris les souches productrices et non productrices de pénicillinase (bêta-lactamase).

Il faut effectuer les prélèvements qui s'imposent aux fins de cultures et d'antibiogrammes avant d'amorcer le traitement par AURO-CEFIXIME, mais selon le cas, le traitement peut être instauré avant l'obtention des résultats d'antibiogrammes. Une fois les résultats obtenus, le traitement risque toutefois de devoir être adapté.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité d'AURO-CEFIXIME et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser AURO-CEFIXIME seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

AURO-CEFIXIME (céfixime) est contre-indiqué chez les patients souffrant d'allergies connues aux céphalosporines ou aux pénicillines, ou à tout ingrédient du médicament ou composant de son contenant.

MISES EN GARDE

Hypersensibilité :

AURO-CEFIXIME (CÉFIXIME) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ AVEC PRUDENCE AUX PATIENTS SENSIBLES À LA PÉNICILLINE. CERTAINS PEUVENT ÊTRE SENSIBLES À LA PÉNICILLINE ET NON AUX CÉPHALOSPORINES COMME AURO-CEFIXIME, OU ÊTRE SENSIBLES AUX 2. D'APRÈS LA DOCUMENTATION MÉDICALE, LES PATIENTS SENSIBLES AUX CÉPHALOSPORINES RISQUENT FORT DE L'ÊTRE À LA PÉNICILLINE.

Les antibiotiques, y compris AURO-CEFIXIME, doivent être administrés avec prudence à tout patient ayant manifesté certaines formes d'allergie, notamment aux médicaments.

Effets indésirables cutanés graves :

Des effets indésirables cutanés graves comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson syndrome (SSJ), et la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) ont été signalés en association avec un traitement par les bêta-lactames. Lorsqu'on soupçonne des effets indésirables cutanés graves, la prise d'AURO-CEFIXIME doit être interrompue et un traitement adapté doit être initié et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

Colite à *Clostridium difficile* :

On a fait état de cas de colite à *Clostridium difficile* durant l'emploi de nombreux antibactériens, dont le céfixime en comprimés (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Cette affection liée à *C. difficile* peut se manifester par une diarrhée bénigne ou dégénérer en colite mortelle. Il est par conséquent important d'envisager la possibilité d'un tel diagnostic en présence de diarrhée ou de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome cholestatique ou de perforation du côlon consécutifs à l'administration de tout agent antibactérien. On a rapporté la survenue de la colite à *C. difficile* plus de 2 mois après l'administration d'antibactériens.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *C. difficile*. Cette bactérie produit les toxines A et B qui contribuent à l'installation de la colite à *C. difficile*. Cette affection peut être une cause de morbidité et de mortalité considérables et elle peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

En présence de colite à *C. difficile* présumée ou confirmée, il faut prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas les moins graves répondent habituellement à l'abandon des antibactériens qui ne ciblent pas *C. difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et de suppléments protéiques, et l'emploi d'un antibactérien cliniquement efficace contre *C. difficile*. Il faut pratiquer une exploration chirurgicale si l'état clinique le justifie, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves.

Anémie hémolytique :

ON NE DOIT PAS EMPLOYER AURO-CEFIXIME CHEZ DES PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ASSOCIÉE AUX CÉPHALOSPORINES, PARCE QUE LA RÉCURRENCE DE L'HÉMOLYSE SERAIT BEAUCOUP PLUS GRAVE.

Une anémie hémolytique sous médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines, y compris les comprimés de céfixime. Des cas graves d'anémie hémolytique, dont certains ont été mortels, ont été signalés tant chez des adultes que des enfants ayant pris des céphalosporines. Si un patient développe une anémie pendant l'administration d'AURO-CEFIXIME ou au cours des 2 ou 3 semaines qui suivent, on doit considérer le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines et abandonner le traitement jusqu'à ce que la cause de l'anémie ait pu être déterminée.

Les patients peuvent bénéficier d'une surveillance périodique des signes et symptômes d'anémie hémolytique, y compris la mesure des paramètres hématologiques ou l'évaluation des anticorps induits par le médicament, s'il y a lieu (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance rénale aiguë :

Comme d'autres céphalosporines, les comprimés AURO-CEFIXIME peut entraîner une insuffisance rénale aiguë, notamment une néphrite tubulo-interstitielle. En cas d'insuffisance rénale aiguë, la prise d'AURO-CEFIXIME doit être interrompue et un traitement adapté doit être initié et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

Neurologique :

Plusieurs céphalosporines, incluant la céfixime, ont été associées au déclenchement de convulsions, surtout chez les insuffisants rénaux lorsque les doses de ces médicaments n'avaient pas été diminuées. Il faut cesser le traitement si des convulsions surviennent par suite de l'administration d'AURO-CEFEXIME. Des anticonvulsivants peuvent être administrés lorsque le tableau clinique le justifie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et SURDOSAGE).

Sensibilité/résistance :

Émergence de bactéries résistantes au médicament

Prescrire AURO-CEFEXIME à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

PRÉCAUTIONS**Précautions générales :**

En cas de réaction allergique avec les comprimés AURO-CEFEXIME (céfixime), il faut cesser l'administration de ce médicament et, si c'est nécessaire, traiter le patient à l'aide d'agents appropriés, tels qu'amines pressives, antihistaminiques ou corticostéroïdes.

Il faut tenir compte de la possibilité que certains organismes pathogènes deviennent résistants et prolifèrent, notamment lors de traitements au long cours. Le cas échéant, il faut surveiller le patient de près et, si une surinfection s'installe, appliquer les mesures qui s'imposent.

Les antibiotiques à large spectre comme les comprimés AURO-CEFEXIME doivent être prescrits avec circonspection aux patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale.

Il est recommandé d'administrer le produit 1 seule fois par jour en présence d'infection urinaire étant donné que, selon des études cliniques, l'administration biquotidienne du produit ne s'est pas révélée aussi efficace.

AURO-CEFEXIME n'est pas recommandé pour traiter les infections causées par *Staphylococcus aureus* puisque cette souche de staphylocoque est résistante au céfixime.

Insuffisance rénale :

L'utilisation d'AURO-CEFEXIME doit faire l'objet de précautions particulières si la fonction rénale est gravement altérée. Il est recommandé de modifier la posologie chez les patients modérément ou gravement atteints (par ex., clairance de la créatinine < 40 mL/min) (voir PHARMACOLOGIE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicament-médicament :

L'administration de comprimés AURO-CEFIXIME doit faire l'objet de précautions chez les patients prenant des anticoagulants de type coumarine tels que la warfarine potassique. Étant donné qu'AURO-CEFIXIME peut renforcer les effets des anticoagulants, le temps de prothrombine avec ou sans saignement peut être prolongé (voir EFFETS INDÉSIRABLES et PHARMACOLOGIE).

Interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire :

Un résultat faussement positif peut être enregistré lors du dosage des corps cétoniques urinaires lorsque l'on procède à ces épreuves avec le nitroprussiate, mais non avec le nitroferrocyanure.

L'administration de bêtalactamines peut générer une réaction faussement positive lors du dosage du glucose urinaire par Clinitest¹, ou à l'aide d'une solution de Benedict ou de Fehling. Il est recommandé de doser le glucose au moyen de méthodes enzymatiques qui reposent sur la réaction de la glucose-oxydase (tel que Clinistix*).

Un test de Coombs direct faussement positif a été signalé durant le traitement par les céphalosporines. Il faut par conséquent se rappeler qu'un test de Coombs positif peut être attribuable au médicament.

Grossesse :

L'innocuité du céfixime dans le traitement des infections chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Des études sur la reproduction ont porté sur des souris et des rates ayant reçu des doses de céfixime jusqu'à 400 fois plus fortes que la dose administrée chez l'humain et n'ont permis de déceler aucune infertilité ni aucune fœtotoxicité. Étant donné que les résultats des études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire quelle sera la réponse chez l'humain, le médicament ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les avantages escomptés de l'administration de comprimés AURO-CEFIXIME l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus ou la mère.

Travail et accouchement :

Aucune étude n'a porté sur l'utilisation des comprimés de céfixime pendant le travail et l'accouchement.

Allaitement :

On ne sait pas si le céfixime est excrété dans le lait maternel. Étant donné que plusieurs médicaments le sont, il faut exercer une certaine prudence lors de l'administration de comprimés AURO-CEFIXIME à une femme qui allaite.

Usage chez les enfants (> 12 ans) :

L'emploi d'AURO-CEFIXIME n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

¹ Marque déposée de Bayer Healthcare LLC, filiale de Bayer Corporation

EFFETS INDÉSIRABLES

Essais cliniques :

Cinq pour cent (5 %) des patients qui ont participé aux études cliniques ont dû interrompre le traitement à cause d'effets indésirables liés au médicament. Trente-six pour cent (36 %) des patients en pédiatrie ont connu au moins 1 effet indésirable (bénin 25 %, modéré 9 % ou grave 2 %). Quarante-sept pour cent (47 %) des patients adultes ont manifesté au moins 1 effet indésirable (bénin 24 %, modéré 19 % ou grave 4 %). Lors des études cliniques sur le médicament en comprimé, les effets indésirables les plus fréquents étaient de nature gastro-intestinale; de tels effets ont été signalés chez 37 % de tous les patients adultes traités (bénin 21 %, modéré 13 %, grave 3 %). Lors des études cliniques sur le céfixime menées auprès de patients adultes, les principaux effets indésirables observés ont été la diarrhée, 15 % (bénin 7,2 %, modéré 6,2 %, grave 1,5 %), la céphalée, 11 %, la modification des selles, 12 %, les nausées, 9 %, les douleurs abdominales, 5 %, la dyspepsie, 3 %, les flatulences, 3 %, les étourdissements, 3 %, et les vomissements, 2 %. La fréquence des principaux effets indésirables a été semblable, que le médicament soit administré 1 ou 2 fois par jour, sauf pour les céphalées, qui ont semblé légèrement plus fréquentes chez les adultes qui recevaient la posologie unique quotidienne (12,9 %) que chez ceux qui prenaient le médicament 2 fois par jour (8 %).

En général, ces symptômes ont pu être traités et sont rentrés dans l'ordre une fois l'antibiothérapie par les comprimés de céfixime cessée.

Plusieurs patients ont présenté une diarrhée grave ou une colite pseudomembraneuse documentée et quelques-uns ont dû être hospitalisés.

Dans le cadre d'études cliniques où le céfixime a été administré en 1 seule dose de 400 mg pour le traitement de la gonorrhée non compliquée, des effets indésirables jugés associés au traitement par les comprimés de céfixime ont été signalés chez 5,9 % des patients (21/358). Des effets secondaires gastro-intestinaux cliniquement bénins sont survenus chez 3,7 % des patients, des effets modérés ont été observés chez 0,9 % des patients et aucun effet indésirable n'a été qualifié de grave. Les taux d'effets indésirables ont été de 1 % pour la diarrhée et de 1 % également pour les selles liquides ou fréquentes. La fréquence de tous les autres effets indésirables signalés chez les adultes ayant pris part à ces études a été inférieure à 1 %.

Réactions indésirables au médicament observées lors des essais cliniques et à la suite de la surveillance après commercialisation :

Les réactions indésirables énumérées ci-dessous ont été observées lors des essais cliniques et/ou au cours de la commercialisation.

Troubles sanguins et lymphatiques :

Thrombopénie, thrombocytose, leucopénie, éosinophilie, neutropénie, agranulocytose, anémie hémolytique auto-immune (voir MISES EN GARDE, Anémie hémolytique).

Troubles gastro-intestinaux :

Diarrhée, modification des selles, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulence, vomissements.

Troubles généraux et au niveau du site d'administration :

Fièvre d'origine médicamenteuse, œdème facial.

Troubles hépatobiliaires :

Jaunisse (cholestatique et/ou hépatocellulaire).

Troubles du système immunitaire :

Réaction de type maladie sérique, réactions anaphylactiques (urticairique et angio-œdème).

Infections et infestations :

Vaginite, candidose, colite pseudomembraneuse.

Investigations :

Augmentations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT), d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT), de phosphatase alcaline et de bilirubine.

Élévation du taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine.

Prolongation du temps de prothrombine.

Troubles du système nerveux :

Céphalées, étourdissements, convulsions.

Troubles rénaux et urinaires :

Insuffisance rénale aiguë, notamment une néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles des organes reproducteurs et des seins :

Prurit génital.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Dyspnée, détresse respiratoire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Éruptions cutanées, prurit, urticaire, nécrolyse épidermique toxique (NET), éruption cutanée causée par le médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), réactions cutanées bulleuses (érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson).

En plus des effets indésirables précédents observés chez les patients traités par le céfixime, les réactions et anomalies aux épreuves de laboratoire suivantes ont été associées aux céphalosporines : cas de surinfection, de dysfonction rénale, de néphropathie toxique, de dysfonction hépatique, y compris la cholestase, d'anémie aplasique, d'hémorragie, d'augmentation de la lactase déshydrogénase (LDH) et de pancytopenie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'administration du charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Un traitement de soutien général est recommandé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucun antidote spécifique. Des mesures générales de support sont recommandées.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permettent pas d'éliminer de la circulation d'importantes quantités de céfixime.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes :

La dose recommandée d'AURO-CEFEXIME (comprimés de céfixime) est de 400 mg administrés 1 fois par jour. Si c'est nécessaire, une dose de 200 mg (un demi-comprimé de 400 mg) peut être administrée 2 fois par jour, sauf dans les cas d'une infection urinaire où la dose doit être administrée en 1 seule prise par jour.

Pour le traitement des infections gonorrhéiques non compliquées, il est recommandé d'administrer 1 seule dose de 400 mg par voie orale.

Les enfants pesant plus de 50 kg ou âgés de plus de 12 ans devraient être traités par la dose recommandée pour les adultes.

Durée du traitement :

Lors des études cliniques, le traitement a duré de 10 à 14 jours. En pratique, la durée du traitement dépend de la réponse clinique et bactériologique du patient.

Dans le traitement des infections à *Streptococcus pyogenes*, la dose thérapeutique d'AURO-CEFEXIME doit être administrée pendant au moins 10 jours.

Insuffisance rénale :

AURO-CEFEXIME peut être administré en présence d'insuffisance rénale. Le schéma posologique normal peut être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est à 40 mL/min ou plus. Il faut administrer 75 % de la posologie quotidienne habituelle aux patients dont la clairance se situe entre 20 et 40 mL/min, et 50 % de la posologie quotidienne habituelle à ceux dont la clairance est inférieure à 20 mL/min.

Il existe très peu de données sur l'emploi de céfixime chez les enfants atteints d'insuffisance rénale.

REMARQUE : Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer d'importantes quantités de céfixime de l'organisme.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Chimie :

Nom de commerce :

AURO-CEFIXIME

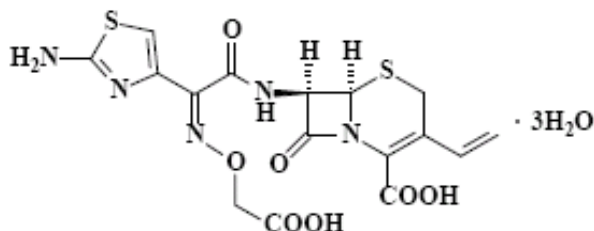
Dénomination commune internationale :

céfixime

Dénomination chimique :

acide (6R, 7R)-7-[[*(Z)*-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxyméthoxy)imino]acétyl]amino]-3-éthényl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique trihydrate

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆H₁₅N₅O₇S₂.3H₂O

Masse moléculaire : 507,50 g/mol

Description :

Le céfixime est une poudre blanche ou presque blanche. Il est légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, modérément soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle.

Forme posologique	Comprimés
Teneur	400 mg
Description	Comprimés de couleur blanc ou blanc cassé, pelliculés, en forme de capsule, aux bords biseautés, portant l'inscription gravée 'E' avec un trait sécable d'un côté et '8' et '7', séparée par trait sécable, de l'autre.
Composition	Chaque comprimé pelliculé renferme 400 mg de céfixime. Ingrédients non médicinaux : Le noyau de comprimé contient : phosphate dibasique de calcium anhydre (Calipharm A), amidon prégélatinisé (Starch 1500), hydroxypropyl cellulose (Klucel LF), Cellulose microcristalline (Avicel PH-112) et stéarate de magnésium. L'enrobage contient : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc, lécithine (soya) et gomme de xanthane.
Conditionnement	Plaquette alvéolée de 7 (1x7), 10 (1x10) et (2x5) comprimés Flacons de PEHD de 20 et 500 comprimés.

Conservation :

Entreposer à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de l'humidité

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 24 volontaires masculins sains et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-CEFIXIME à 400 mg (à l'étude) d'Aurobindo Pharma Limitée, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc. (Canada), à celle des comprimés Suprax^{MD} (céfixime) à 400 mg (référence) de Sanofi-Aventis Canada Inc., Canada.

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative

Céfixime (1 x 400mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (h.ng/mL)	41,4 42,8 (25,2)	40,7 42,5 (29,4)	101,7	92,7 – 111,6
ASC_I (h.ng/mL)	42,7 44,2 (25,4)	42,2 44,0 (30,1)	101,3	92,5 – 111,0
C_{max} (ng/mL)	4,9 5,1 (24,2)	4,7 4,9 (27,7)	104,5	95,9 – 113,8
T_{max}‡ (h)	4,3 (2,5-6,0)	4,5 (4,0-8,0)		
T_{1/2}§ (h)	4,0 (18,5)	4,1 (18,0)		

* AURO-CEFIXIME (comprimés de céfixime à 400 mg), par Auro Pharma Inc.

† SUPRAX (comprimés de céfixime à 400 mg) de Sanofi-Aventis Canada Inc., Canada, achetés au Canada.

‡ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* du céfixime contre divers organismes pathogènes gram-positifs et gram-négatifs est présentée au Tableau 2.

Tableau 2 : Activité du céfixime contre les isolats bactériens cliniques

Organismes pathogènes	Nombre d'isolats	MIC ₅₀ ^a (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg /mL)
GRAM-NÉGATIFS			
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	434	9,07	19,41
<i>Moraxella catarrhalis</i> (appelé anciennement <i>Branhamella catarrhalis</i>)	108	0,14	0,40
<i>Campylobacter jejuni</i>	10	1,60	1,60
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	56	0,32	1,54
<i>Citrobacter diversus</i>	154	0,12	0,16
<i>Citrobacter Freundii</i>	766	2,01	57,40
<i>Enterobacter aerogenes</i>	644	0,85	38,30
<i>Enterobacter agglomerans</i>	63	0,40	25,70
<i>Enterobacter cloacae</i>	1532	2,48	48,40
Espèces <i>Enterobacter</i>	442	3,27	20,00
<i>Escherichia coli</i>	6190	0,19	0,71
<i>Haemophilus influenzae</i>	751	0,04	0,13
<i>H. influenzae</i> , sensible à l'ampicilline	2236	0,03	0,12
<i>H. influenzae</i> , résistant à l'ampicilline	30	0,08	0,08
<i>H. influenzae</i> , non producteur de bêta-lactamase	82	0,05	0,05
<i>H. influenzae</i> , producteur de bêta-lactamase	188	0,03	0,06
<i>H. parainfluenzae</i>	2	0,05	0,05
<i>Klebsiella oxytoca</i>	490	0,04	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2760	0,06	0,10
Espèces <i>Klebsiella</i>	128	0,08	0,34
<i>Morganella morganii</i>	741	0,74	17,00
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	325	0,15	0,15
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , non producteur de bêta-lactamase	325	0,008	0,015
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , producteur de bêta-lactamase	195	0,008	0,03
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , résistante à la tétracycline	99	0,008	0,015

Organismes pathogènes	Nombre d'isolats	MIC ₅₀ ^a (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
GRAM-NÉGATIFS			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , chromosomiquement résistant	173	0,015	0,06
<i>Neisseria meningitis</i>	19	0,06	0,06
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0,06	0,06
<i>Proteus mirabilis</i>	1983	0,05	0,06
<i>Proteus vulgaris</i>	658	0,03	0,10
<i>Proteus</i> , producteur d'indole	118	0,06	5,91
Espèces <i>Proteus</i>	4	0,25	0,25
<i>Providencia rettgeri</i>	346	0,05	0,37
<i>Providencia stuartii</i>	241	0,10	0,67
Espèces <i>Providencia</i>	15	0,40	2,15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2003	47,00	53,10
<i>Pseudomonas cepacia</i>	132	2,42	6,87
<i>Salmonella enteritidis</i>	27	0,17	0,34
Espèces <i>Salmonella</i>	337	0,09	0,21
<i>Serratia marcescens</i>	1552	0,71	12,90
Espèces <i>Shigella</i>	327	0,12	0,48
<i>Yersinia enterocolitica</i>	62	0,37	1,62
GRAM-POSITIFS			
<i>Enterococcus faecalis</i>	161	65,60	100,00
Espèces <i>Enterococcus</i>	988	33,00	33,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	1949	17,50	36,50
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	438	10,80	61,80
<i>Streptococcus agalactiae</i>	48	0,21	0,32
<i>Streptococcus pyogenes</i>	830	0,11	0,16
<i>Streptococcus</i> Groupe B	112	0,17	0,22
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	547	0,13	0,29
<i>Streptococcus viridans</i>	42	0,84	26,70

^a Moyenne géométrique de CMI pour 50 % et 90 % des isolats.
Abréviation : CMI, concentration minimale inhibitrice.

Les organismes pathogènes suivants sont résistants au céfixime :

- Les espèces *Pseudomonas*;
- certaines souches de streptocoques du groupe D (y compris les entérocoques);
- *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 de *Clostridium*.

Antibiogramme :

Antibiogrammes : Techniques de diffusion :

Les méthodes quantitatives qui reposent sur la mesure des diamètres de zones donnent une idée de la sensibilité de l'organisme pathogène aux antibiotiques. Il a été recommandé d'employer cette technique avec des disques afin de vérifier la sensibilité au céfixime. L'interprétation des résultats se fonde sur la corrélation entre les diamètres obtenus sur le disque et la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour le céfixime.

Les rapports d'épreuves de laboratoire donnant les résultats d'antibiogrammes standards, sur disque simple (disque de céfixime de 5 µg) doivent être interprétés selon les critères suivants :

Tableau 3 : Événails de sensibilité recommandés : Diffusion par disque sur gélose

Organisme pathogène	Résistant	Intermédiaire	Sensible
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^a	-	-	> 31 mm
Tous les autres organismes	< 15 mm	16-18 mm	> 19 mm

^a Sur base de gélose chocolat plus 1 % de cystéine en supplément.

Un résultat portant la mention « sensible » signifie que l'organisme pathogène est susceptible d'être inhibé par les taux sanguins généralement atteignables. La mention « intermédiaire » signifie que les concentrations inhibitrices de l'antibiotique peuvent être atteintes si des doses élevées sont utilisées ou si l'infection est restreinte aux tissus et aux liquides (par ex., urine) dans lesquels cet antibiotique atteint des taux élevés. La mention « résistant » indique que les concentrations atteignables de l'antibiotique sont peu susceptibles d'inhiber l'organisme pathogène et qu'un autre traitement s'impose.

Les techniques standards reposent sur l'emploi des organismes témoins du laboratoire. Le disque de 5 µg doit donner les diamètres de zone suivants :

Tableau 4 : Organismes témoins du laboratoire : Diffusion par disque sur gélose

Organisme pathogène	Diamètre de zone (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	23-27
<i>N. gonorrhoeae</i> ATCC 49226 ^a	37-45

^a Sur base de gélose chocolat plus 1 % de cystéine en supplément.

Le disque qui regroupe différents éléments d'une même classe pour l'épreuve de sensibilité aux céphalosporines (disque de céphalothine) ne convient pas à cause des différences qui les distinguent du céfixime sur le plan du spectre d'action. Le disque de céfixime à 5 µg doit être utilisé pour toutes les analyses d'isolats *in vitro*.

Techniques de dilution :

On peut utiliser les méthodes de dilution en bouillon de culture ou sur gélose pour mesurer la concentration minimale inhibitrice (CMI) et déterminer ainsi la sensibilité des isolats bactériens au céfixime. Les seuils de sensibilité recommandés sont les suivants :

Tableau 5 : Normes d'interprétation de la CMI ($\mu\text{g/mL}$)

Organisme pathogène	Résistant	Intermédiaire	Sensible
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^a	-	-	$\leq 0,25$
Tous les autres organismes	≥ 4	2	≤ 1

Tout comme les méthodes de diffusion standard, les techniques de dilution exigent l'emploi d'organismes témoins du laboratoire. La poudre de céfixime standard doit donner les éventails de CMI suivants lors des épreuves normales effectuées sur les organismes pathogènes utilisés pour le contrôle de la qualité.

Tableau 6 : Organismes témoins du laboratoire : Technique de dilution

Organisme pathogène	Éventail de CMI ($\mu\text{g/mL}$)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25 - 1
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	8 - 32
<i>N. gonorrhoeae</i> ATCC 49226 ^a	0,004 – 0,03

^a Sur base de gélose chocolat plus 1 % de cystéine en supplément.

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal :

Distribution et accumulation tissulaires :

Chez le rat, la distribution du céfixime marqué au ^{14}C (par ordre décroissant de quantités) a été constatée dans les reins, les poumons, le foie, le cœur, la rate et le cerveau, 1 heure après l'administration de 1 seule dose orale de céfixime et dans les reins, la vessie, le sang, le foie et les poumons, 5 minutes après l'administration de 1 seule dose intraveineuse. Chez le chien, une radioactivité tissulaire a été enregistrée dans la bile, le rein, le foie, les poumons, les testicules, le cœur et le cerveau après l'administration de doses intraveineuses simples ou multiples de céfixime marqué au ^{14}C .

Après l'administration de plusieurs doses orales, l'accumulation de céfixime dans le sérum et l'urine de rats et de chiens adultes était négligeable. Les doses utilisées dans le cadre de ces études étaient de 100 et de 1 000 mg/kg/jour, administrées pendant 1 mois chez les rats et pouvaient atteindre 400 mg/kg/jour (100, 200 et 400 mg/kg/jour) pendant 53 semaines chez les chiens. Aucun autre signe d'accumulation sérique ou urinaire du médicament n'a été noté après 2 semaines d'administration intraveineuse (à raison de 320 et 1 000 mg/kg/jour) chez des chiens adultes.

Lors d'études menées auprès d'animaux, on a noté que la quantité de céfixime excrétée dans la bile

représente plus de 10 % de la dose administrée.

Chez l'être humain :

Absorption :

Administré par voie orale, le céfixime est absorbé à environ 40 % à 50 %.

Chez l'adulte, 1 seul comprimé de 200 mg de céfixime entraîne un pic sérique moyen d'environ 2 mg/mL (éventail de 1 à 4 µg/mL). Un seul comprimé de 400 mg produit une concentration moyenne d'environ 3,5 µg/mL (éventail de 1,3 à 7,7 µg/mL).

Les pics sériques sont atteints de 2 à 6 heures après l'administration orale de 1 seul comprimé de 200 mg ou 400 mg de céfixime. Voir Tableau 7.

Tableau 7 : Taux sériques de céfixime chez l'adulte après administration de comprimés (µg/mL)

DOSE	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
100 mg*	0,3	0,8	1,0	0,7	0,4	0,2	0,02
200 mg	0,7	1,4	2,0	1,5	1,0	0,4	0,03
400 mg	1,2	2,5	3,5	2,7	1,7	0,6	0,04

* ½ comprimé de 200 mg

La demi-vie sérique du céfixime chez les sujets sains est indépendante de la forme posologique et, en moyenne, est de 3 à 4 heures, mais peut être de 9 heures chez certains volontaires normaux.

Métabolisme :

Rien n'indique que le céfixime soit métabolisé *in vivo*.

Excrétion :

Le céfixime est excrété par des mécanismes rénaux et biliaires.

Dans l'urine, les taux de récupération de doses de céfixime de 200 mg et 400 mg administrées par voie orale chez 12 hommes en bonne santé sont présentés au Tableau 8. Sur une période de 24 heures, environ 20% et 16 %, respectivement, des doses de 200 mg et de 400 mg de céfixime sont excrétés dans l'urine. Une proportion de 10 % ou plus a en outre été récupérée dans la bile.

Tableau 8 : Excrétion urinaire moyenne du céfixime après l'administration de doses de 200 mg et de 400 mg à 12 hommes en bonne santé

DOSE	Récupération urinaire du céfixime après 24 heures (% de la dose administrée)	Concentration maximale de céfixime dans l'urine (µg/mL)
200 mg	20,0	107
400 mg	16,1	164

Distribution et accumulation :

Le céfixime semble bien se distribuer. Aucune donnée concluante n'a toutefois été publiée sur les concentrations tissulaires liées aux comprimés.

Le degré de liaison aux protéines sériques est indépendant de la concentration, la fraction liée étant d'environ 65 %. Selon des études portant sur l'administration de doses multiples en comprimés de 200 mg et 400 mg chez des volontaires normaux, l'accumulation du médicament dans le sérum ou l'urine est faible, voire nulle, après 14 jours d'administration.

Il n'existe aucune donnée concluante sur les taux de céfixime observables dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Facteurs influant sur les propriétés pharmacocinétiques :

FACTEURS RÉNAUX

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 20 et 40 mL/min), la demi-vie sérique moyenne du céfixime se prolonge pour atteindre 6,4 heures. Chez les grands insuffisants rénaux (clairance de la créatinine à 5 - 20 mL/min), la demi-vie atteint en moyenne 11,5 heures. Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer de la circulation d'importantes quantités du médicament.

ÂGE (PATIENTS ÂGÉS)

Le même schéma posologique d'AURO-CEFIXIME peut être utilisé pour tous les patients adultes, peu importe leur âge. Une étude pharmacocinétique comparative menée auprès de 12 hommes en bonne santé de plus de 64 ans et de 12 hommes de 18 à 35 ans a porté sur l'administration de 1 dose de 400 mg de céfixime 1 fois par jour pendant 5 jours. Des prélèvements de sang et d'urine ont été effectués à intervalles fréquents. Le Tableau 9 montre les profils concentration/temps sériques moyens du céfixime. La C_{max} et l'ASC ont été plus élevées chez les personnes âgées au jour 1 (4,77 µg/mL et 41,0 µg.h/mL) et au jour 5 (5,45 µg/mL et 49,5 µg.h/mL) de l'administration du médicament en comparaison avec les valeurs correspondantes chez les sujets jeunes au jour 1 (3,64 µg/mL et 28,6 µg.h/mL) et au jour 5 (4,53 µg/mL et 34,9 µg.h/mL). Ces différences étaient statistiquement significatives, mais leur amplitude était trop faible pour avoir une portée clinique. Les valeurs de $T_{1/2}$ étaient semblables dans les 2 groupes.

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques moyens pour le céfixime au jour 5 chez des sujets jeunes et âgés ayant reçu 400 mg par jour pendant 5 jours

GROUPE	ÂGE (ans)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	ASC _{0-inf.} (µg.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	fe (% de la dose)
Jeunes	20-32	4,74	3,9	34,9	3,5	20,2
Âgés	65-74	5,68	4,3	49,5	4,2	24,6

Abréviations : C_{max} = pic sérique
 T_{max} = délai d'atteinte de la concentration sérique maximale
ASC = aire sous la courbe concentration/temps
 $T_{1/2}$ = demi-vie sérique
fe = récupération urinaire du céfixime exprimée sous forme de fraction de la dose administrée

ALIMENTS (EFFET DES ALIMENTS SUR L'ABSORPTION)

Les aliments ne semblent exercer aucun effet cliniquement significatif sur l'absorption du céfixime. Les comprimés de céfixime ont été administrés en 1 seule dose de 400 mg avec et sans aliments dans le cadre d'une étude avec permutation des groupes menée auprès de 20 hommes en bonne santé. Les C_{max} ont été de 4,22 et de 4,24 $\mu\text{g/mL}$ chez les sujets nourris et à jeun, respectivement. Les aliments ont ralenti l'atteinte de la C_{max} d'environ 1 heure (3,8 heures contre 4,8 heures). Cet effet n'a pas de portée clinique et représente probablement un léger retard de l'élimination gastrique dû à la présence d'aliments. La récupération urinaire n'a pas été affectée par la présence d'aliments : 18,4 % (sujets nourris) et 17,7 % (sujets à jeun) des doses ont été récupérées en 24 heures.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Une étude à 4 volets avec permutation des groupes, menée auprès de 12 hommes en bonne santé a servi à mesurer les propriétés pharmacocinétiques du céfixime lorsqu'il était administré pendant, avant et après la prise d'antiacides renfermant de l'aluminium ou du magnésium. L'administration d'antiacides n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques du céfixime.

Une étude dans laquelle on abordait l'effet du céfixime sur la liaison aux protéines de sérum humain n'a permis d'observer aucune modification statistiquement significative de la fraction du céfixime non liée lors de l'ajout d'acétaminophène, d'héparine, de phénytoïne, d'ibuprofène, de furosémide ou de diazépam aux concentrations thérapeutiques maximum recommandées. Avec l'acide salicylique, on a noté une augmentation significative, soit de près du double (de 35 % à 66 %), de la fraction non liée. Lorsque les interactions ont été étudiées chez le chien, il a été possible de confirmer que les produits à base d'AAS (acide acétylsalicylique) provoquent une augmentation de la fraction non liée du céfixime, ce qui entraîne une augmentation du volume de distribution et de la clairance du médicament. Toutefois, étant donné que le volume de distribution et la clairance augmentent au même degré, aucun effet n'a été noté sur la demi-vie d'élimination du céfixime.

Une étude randomisée, croisée, ouverte, menée auprès de 15 hommes en bonne santé, a permis de démontrer que l'administration concomitante d'AAS (650 mg) et de céfixime en comprimés de 400 mg ne produit aucun effet sur la liaison aux protéines, sur la demi-vie ni sur la clairance rénale du céfixime. L'AAS a toutefois semblé diminuer l'absorption du céfixime, comme en fait foi une réduction de l'ordre de 26 % de la C_{max} et de 19 % de l'ASC.

TOXICOLOGIE

Toxicité des doses simples :

Après administration orale du médicament, les DL_{50} ont été $> 10 \text{ g/kg}$ pour les souris (5-10/sexe/groupe), chez les rats (5-10/sexe/groupe) et chez les lapins (5/sexe/groupe). Chez 13 chiens, la détermination de la dose létale a été limitée par le déclenchement de vomissements après l'administration d'une dose orale simple de 0,32 g/kg ou plus. Aucun décès n'a été signalé chez ces chiens. Après une injection intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée du médicament, les valeurs de DL_{50} ont été supérieures à 3, à 7 ou à 10 g/kg respectivement pour les souris (5-10/sexe/groupe) et à 5, à 8 ou à 10 g/kg respectivement pour les rats (5-10/sexe/groupe). La dose intraveineuse tolérée chez les lapins (3M/groupe) a été de 0,32 g/kg. Chez un chien mâle, une dose intraveineuse totale de 5,5 g/kg administrée en perfusion n'a été associée à aucun décès. Les signes de toxicité chez ce chien ont été une baisse de la tension artérielle et de la fréquence respiratoire, des

vomissements et des anomalies électrocardiographiques.

Après administration orale du médicament à de jeunes animaux (10/sexe/groupe), les DL₅₀ ont été de 3 g/kg chez des souris de 4 jours, de 7 g/kg chez des rats de 4 jours et > 10 g/kg chez des rats de 20 et de 34 jours. Les doses orales de 3,2 g/kg chez des chiens de 2 semaines (2M/1F) et chez des chiens de 8 semaines (1M/2F) n'ont pas été létales; elles n'ont pas affecté le poids corporel et n'ont été associées à aucune anomalie macroscopique ou histopathologique à l'autopsie. Les jeunes chiens ont pu tolérer des doses plus fortes de céfixime que les chiens plus âgés sans présenter de vomissements, à cause de l'immaturité de leur centre du vomissement.

Toxicité après administration de doses multiples :

Des études sur la toxicité de doses multiples administrées par voie orale ont été menées sur des périodes allant de 4 semaines à 1 an chez des rats et chez des chiens. Les études menées auprès de rats ont porté sur des doses pouvant atteindre 3 200 mg/kg administrées 1 fois par jour (15-20/sexe/groupe) ou jusqu'à 500 mg/kg administrés 2 fois par jour (12/sexe/groupe). Les études menées auprès de chiens (4-5/groupe) ont porté sur des doses pouvant atteindre 200 mg/kg administrées 2 fois par jour. De plus, on a effectué des études d'une durée de 2 semaines sur des rats (10/sexe/groupe) et des chiens (2/sexe/groupe) en vue d'évaluer les effets de l'administration intraveineuse quotidienne de céfixime. On a également mené une étude d'une durée de 8 jours auprès de chiens (3/sexe/groupe) auxquels on a administré par voie intraveineuse des doses croissantes de 80 à 2 500 mg/kg en vue d'évaluer le risque de néphrotoxicité associé au céfixime. Les résultats de ces études sont présentés plus loin.

Des selles molles, un œdème du cæcum et une augmentation du poids de ce dernier ont été observés dans tous les groupes de rats étudiés. Il s'agit d'observations courantes chez les rats après l'administration d'antibiotiques. Une baisse du taux d'urobilinogène a été observée et jugée liée aux changements qui affectent la flore intestinale résultant d'une réduction de la production d'urobilinogène à partir de la bilirubine. La néphropathie chronique des rats vieillissants a été exacerbée après l'administration de fortes doses de céfixime (1 000 mg/kg/jour) pendant 53 semaines. Dans le cadre d'études menées auprès de chiens, les vomissements qui étaient associés au traitement ont été observés chez certains animaux qui recevaient le céfixime par voie orale; aucune autre observation liée à l'administration orale de céfixime n'a été notée. Lors d'une étude d'une durée de 8 jours sur l'administration de doses intraveineuses croissantes à des chiens, le céfixime ne s'est pas révélé léthal à la dose cumulative de 7 295 mg/kg. Dans le cadre de cette étude, des vomissements et une néphrotoxicité (c'est-à-dire l'élévation de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, la présence de protéines, de glucose et de corps cétoniques dans l'urine, une dégénérescence tubulaire et une nécrose rénale) ont été observés.

La toxicité du céfixime administré en doses multiples par voie orale 1 fois par jour pendant 5 semaines a également fait l'objet d'études chez de jeunes rats (15/sexe/groupe) et chiens (3/sexe/groupe) à des doses pouvant atteindre 3 200 mg/kg et 400 mg/kg respectivement. De plus, la toxicité orale du céfixime a fait l'objet d'études chez de jeunes chiens (7/sexe/groupe) à des doses quotidiennes simples pouvant atteindre 180 mg/kg ou 60 mg/kg, administrées 2 fois par jour pendant 5 semaines. L'étude menée sur les rats a permis de mettre au jour certains effets sur le cæcum, semblables à ceux qu'ont permis d'observer les études menées auprès d'animaux adultes. Un ramollissement des selles a été observé dans tous les groupes. Les résultats des études menées auprès des chiens n'ont révélé aucune toxicité liée au médicament aux doses pouvant atteindre 400 mg/kg/jour chez les sujets adultes et jusqu'à 180 mg/kg/jour chez les sujets jeunes.

Mutagénicité :

Le céfixime n'a pas manifesté de potentiel mutagène ou clastogène dans le cadre d'une batterie de tests de toxicologie génétique. Des concentrations du médicament de 0,001 à 1,0 µg/plaque ont été utilisées pour des tests de mutagénicité microbienne, de 3 200 µg/mL pour la mesure de la mutation ponctuelle chez les mammifères, de 1 à 2 500 µg/mL pour un test de synthèse non programmée d'ADN et de 6 000 à 10 000 µg/mL pour un test de cytogénétique *in vitro*. Deux doses intrapéritonéales de 100 à 3 200 mg/kg de produit expérimental (PE) ont été administrées à des souris dans le cadre d'un test *in vivo* du micronoyau.

Toxicité pour l'appareil reproducteur :

Des études sur la fertilité et le rendement reproducteur général, la tératologie, ainsi que des études périnatales et postnatales ont été menées auprès d'animaux. Dans l'étude sur la fertilité et le rendement reproducteur chez les rats, aucune différence n'a été décelée entre les animaux témoins et les animaux traités par le médicament sur le plan du comportement reproducteur, du taux gestationnel, des paramètres de la portée (déterminés à l'autopsie, au jour 13 de la gestation), de la durée de la gestation ou de la mise bas, avec des doses orales pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour administrées aux mâles (pendant 68 jours avant l'accouplement et pendant la période de cohabitation) et aux femelles (pendant 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage). Les résultats des études de tératologie chez les souris et les rats révèlent que le céfixime, à des doses pouvant atteindre 3 200 mg/kg/jour n'est pas tératogène. Dans le cadre de ces études sur des souris et des rats, le céfixime n'a affecté ni le développement postnatal, ni la capacité reproductrice de la génération F₁, ni le développement fœtal de la génération F₂. Dans le cadre d'études visant à évaluer le potentiel tératogène du céfixime chez le lapin, le médicament a été administré à des doses de 3,2, de 10 ou de 32 mg/kg chaque jour, des jours 6 à 18 de la gestation, et n'a pas provoqué d'effets tératogènes chez cette espèce. La réponse toxique (avortements ou décès de la mère) associée de façon typique à l'administration d'antibiotiques chez cette espèce a été déclenchée à ≥ 10 mg/kg. Les résultats des études menées chez les rats pour évaluer l'effet du céfixime administré à des femelles durant la période périnatale et postnatale à des doses orales pouvant atteindre 3 200 mg/kg/jour révèlent que le céfixime n'affecte pas la durée de la gestation, la mise bas, le développement, ni la viabilité des rejets. De plus, ni la capacité reproductrice de la génération F₁, ni le développement de sa progéniture (F₂) n'ont été affectés.

Antigénicité :

Les résultats de tests menés chez des souris, des rats, des lapins et des cobayes révèlent que le céfixime seul n'est doté d'aucun potentiel antigénique lorsqu'il est administré par voie orale et qu'il possède un léger potentiel antigénique lorsqu'il est administré par voie parentérale avec des adjuvants ou des protéines vectrices. Aucune réactivité croisée n'a été décelée entre le céfixime et plusieurs autres céphalosporines.

Carcinogénèse :

Aucune étude n'a porté sur le potentiel carcinogène chez l'animal au cours de la vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Asmar, B., Barone, J., Clark, P., Simpkins, D. A comparative trial of cefixime and amoxicillin in the treatment of acute otitis media with effusion. Workshop, 15th International Congress of Chemotherapy, July 1987. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1988; 1: 44-48.
2. Barry, A.L., Jones, R.N. Cefixime: spectrum of antibacterial activity against 16,016 clinical isolates. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 954-957.
3. Beumer, H.M. Cefixime versus amoxicillin/clavulanic acid in lower respiratory tract infections. *International Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 27: 30-33.
4. Bergeron, M.G., Lavoie, G.Y., Boucher, F.D.W. Comparative bactericidal activity of cefixime, carumonan, enoxacin and roxithromycin with those of other antibiotics against resistant *Haemophilus influenzae* including beta-lactam tolerant strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1987; 20: 663-669.
5. Bialer, M., Tonelli, A.P., Kantrowitz, J.D., Yacobi, A. Serum protein binding of a new oral cephalosporin, CL 284,635, in various species. *Drug Metabolism and Disposition* 1986; 14: 132-136.
6. Bialer, M., Wu, W.H., Faulkner, R.D., Silbert, B.M., Yacobi, A. *In vitro* protein binding interaction studies involving cefixime. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1988; 9: 315-320.
7. Bowie, W.R., Shaw, C.E., Chan, D.G.W., Boyd, J., Black, W.A. *In vitro* activity of difloxacin hydrochloride (A56619), A56620 and cefixime (CL 284,635; FK027) against selected genital pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1986; 30: 590-593.
8. Brittain, D.C., Scully, B.E., Hirose, T., Neu, H.C. The pharmacokinetic and bactericidal characteristics of oral cefixime. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1985; 38: 590-594.
9. Carenfelt, C. Melen, I., Odkvist, L., Olsson, O., Prellner, K., Rudblad, S., Savolainen, S., Skaftason, S., Sorri, M., Synnerstad, B. Treatment of Sinus Empyema in Adults. *Acta Otolaryngol (StockH)* 1990; 110: 128-135.
10. Centers of Disease Control. Plasmid-mediated antimicrobial resistance in *N. gonorrhoeae* - United States; 1988 and 1989. *MMWR* 1990; 39:284-293.
11. Counts, G.W., Baugher, L.K., Ulness, B.K., Hamilton, D.J. Comparative *in vitro* activity of the new oral cephalosporin cefixime. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease* 1988; 7: 428-431.

12. Cullman, W., Dick, W., Opferkuch, W. Antibacterial activity of cefixime with regard to plasmid and chromosomally mediated beta-lactamases. Workshop, 15th International Congress of Chemotherapy, July 1987. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1985; 1: 9-14.
13. Dornbusch, K. Kronvall, G., Goransson, E. Comparative *in vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of cefixime. Workshop, 15th International Congress of Chemotherapy, July 1987. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1988; 1: 1-8.
14. Dorow, P. Safety and efficacy of cefixime in comparison to cefaclor in respiratory tract infections. Workshop, 15th International Congress of Chemotherapy, July 1987. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1988; 1: 33-37.
15. Easmon, C.S.F., Ison, C.A. *Neisseria gonorrhoeae*: a versatile pathogen. *J. Clin Pathol* 1987; 40:1088-1097.
16. Faulkner, R.D., Bohaychuk, W., Desjardins, R.E., Look, Z.M., Haynes, J.D., Weiss, A.I., Silber, B.M. Pharmacokinetics of cefixime after once-a-day and twice-a-day dosing to steady state. *Journal of Clinical Pharmacology* 1987; 27: 807-812.
17. Faulkner, R.D., Bohaychuk, W., Haynes, J.D., Desjardins, R.E., Yacobi, A., Silber, B.M. Pharmacokinetics of cefixime in the fasted and fed state. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1988; 34: 525-528.
18. Faulkner, R.D., Bohaychuk, W., Lane, R.A., Haynes, J.D., Desjardins, R.E., Yacobi, A., Silber, B.M. Pharmacokinetics of cefixime in the young and elderly. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1988; 21: 787-794.
19. Faulkner, R.D., Fernandez, P., Lawrence, G., Sia, L.L., Falkowski, A.J., Weiss, A.I., Yacobi, A., Silber, B.M. Absolute bioavailability of cefixime in man. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1988; 28: 700-706.
20. Faulkner, R.D., Yacobi, L.A., Barone J.S., Kaplan S.A., Silber, B.M. Pharmacokinetic profile of cefixime in man. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 963-970.
21. Finegold, S.M., Ingram-Drake, L., Gee, R., Reinhardt, J., Edelstein, M.A.C., MacDonald, K., Wexler, H. Bowel flora changes in humans receiving cefixime (CL 284,635) or cefaclor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31: 443-446.
22. Fuchs, P.C., Jones, R.N., Barry, A.L., Thornsberry, C., Ayers, L.W., Gavan, L., Gerlach, E.H. In vitro evaluation of cefixime (FK 027, FR 17027, CL 284,635): Spectrum against recent clinical isolates, comparative antimicrobial activity, beta-lactamase stability and preliminary susceptibility testing criteria. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 1986; 5: 151-162.
23. Greene, D., Anslow, J., Bohaychuk, W., Faulkner, R., Silber, M., Woodward, D., Dabrowski, J., Kibbe, A. Pharmacokinetics of cefixime in the fed and fasted state. Workshop, 15th

International Congress of Chemotherapy, July, 1987. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1988; 1: 21-23.

24. Hegran, D.W., Lefebvre, K., Willetts, V., Bowie, W.R. Single-dose oral cefixime versus amoxicillin plus probenecid for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:355-357.
25. Hook, E.W. III, Holmes, K.K., Hansfield, H.H. Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Washington, Harborview Medical Center, Seattle, Washington. Letter of January 7, 1985 addressed to Al Dornbush with data.
26. Howie, V.M., Owen, M.J. Bacteriologic and clinical efficacy of cefixime compared with amoxicillin in acute otitis media. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 989-991.
27. Iravani, A., Richard, G.A., Johnson, D., Bryant, A. A double-blind, multicenter comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. *American Journal of Medicine* 1988; 85 (Suppl. 3A): 27-25.
28. Janda, Wm., Department of Medical Laboratory Sciences, The University of Illinois at Chicago, Chicago, Ill. Letter of September 23, 1988 addressed to Lynne Fredericks, with data.
29. Jones, R.N., Department of Pathology, The University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa. Letter of October 4, 1990 addressed to Lynne Fredericks, with data.
30. Kamidono, S., Arakawa, S., Kataoka, N., Hikosaka, K., Mita, T., Ishigami, J. *In vitro* and clinical evaluation of FK027 for the treatment of urinary tract infections. 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 23-28 June, 1985. Japan Convention Services, Inc., 1985.
31. Kamimura, T., Kojo, H., Matsumoto, Y., Mine, Y., Goto S., Kuwahara, S. *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1984; 25: 98-104.
32. Kawamura, S., Fujimaki, Y., Sugita, R., Watanabe, I., Nakamura, M., Asai, S. Tissue distributions and clinical results with cefixime for ENT infections. Workshop, 15th International Congress of Chemotherapy, July 1987. *Advances in Experimental Clinical Chemotherapy* 1988; 1: 24-32.
33. Kenna, M., Bluestone, C.D., Fall, P., Stephenson, J., Kurs-Lasky, M., Wucher, F.P., Blatter, M.M., Reisinger, K.S. Cefixime vs cefactor in the treatment of acute otitis media in infants and children. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 992-996.
34. Kiani, R., Johnson, D., Nelson, B. Clinical results of cefixime 200mg bid in the treatment of patients with acute respiratory tract infections. Workshop, 15th International Congress of Chemotherapy, July 1987. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1988; 1: 38-43.

35. Kiani, R., Johnson, D., Nelson B. Comparative multicentre studies of cefixime and amoxicillin in the treatment of respiratory tract infections. *American Journal of Medicine* 1988; 85: 6-13.
36. Krepel, C.J., Schopf, L.R., Gordon, R.C., Edmiston, C.E. Comparative *in vitro* activity of cefixime with eight other antimicrobials against Enterobacteriaceae, streptococci and *Haemophilus influenzae*. *Current Therapeutic Research* 1988; 43: 296-302.
37. Kuhlwein, A., Hies, B.A. Efficacy and safety of a single 400 mg oral dose of cefixime in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:261-262.
38. Kumar, A., Kelly, K.J. *In vitro* activity of cefixime (CL 284635) and other antimicrobial agents against *Haemophilus* isolates from pediatric patients. *Chemotherapy* 1988, 34: 30-35,
39. McLinn, S.E. Randomized, open label, multicenter trial of cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media with effusion. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 997-1001.
40. Nakashima, M., Uematsu, T., Takiguchi, Y., Kanamaru, M. Phase I study of cefixime, a new oral cephalosporin. *Journal of Clinical Pharmacology* 1987; 27: 425-431.
41. Neu, H.C. *In vitro* activity of a new broad spectrum beta-lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 958-962.
42. Neu, H.C., Chin, N.X., Labthavikul, P. Comparative *in vitro* activity and beta-lactamase stability of FR 17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1984; 26: 174-180.
43. Powell, M., Kentsia-Carouzou, C., Voutsinas, D., Williams, J.D. A comparison of the *in vitro* activity of ampicillin and cefixime against 2458 clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. Workshop, 15th International Congress of Chemotherapy, July, 1987. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1988; 1: 15-17.
44. Risser, W.L., Barone, J.S., Clark, P.A., Simpkins, D.L. Noncomparative open label multicentre trial of cefixime for treatment of bacterial pharyngitis, cystitis, pneumonia in pediatric patients. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 1002-1006.
45. Silber, D.M., Bohaychuk, W., Stout, M., Haynes, J.D., Schneider, J., Woodward, D.L., Look, Z.M., Weiss, A.I., Yacobi, A., Faulkner, R.D. Pharmacokinetics of cefixime in young and elderly volunteers. Workshop, 15th International Congress of Chemotherapy, July 1987. *Advances in Experimental and Clinical Chemotherapy* 1988; 1: 18-20.
46. Smith, S.M., Eng, R.H.K. Activity of Cefixime (FK027) for resistant gram-negative bacilli. *Chemotherapy* 1988; 34: 455-461.
47. Stone, J.W., Liong, G., Andrews, J.M., Wise, R. Cefixime, *in vitro* activity, pharmacokinetics and tissue penetration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 23: 221-228.

48. Tally, F.P., Desjardins, R.E., McCarthy, E.F., Cartwright, K. Safety profile of cefixime. *Pediatric Infectious Disease* 1987; 6: 976-980.
49. Monographie de produit : SUPRAX (comprimés de céfixime à 400 mg) d'ODAN LABORATORIES LTD. Date de révision : le 17 mars 2020, Numéro de contrôle de la présentation : 233967.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **AURO-CEFIXIME**

Comprimés de céfixime

400 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre AURO-CEFIXIME et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'AURO-CEFIXIME.

Pourquoi AURO-CEFIXIME est-il utilisé?

Les médicaments antibactériens comme AURO-CEFIXIME ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le simple rhume.

AURO-CEFIXIME est utilisé pour le traitement des :

- Voies respiratoires supérieures
- Oreille moyenne
- Sinus qui entourent la cavité nasale
- Voies respiratoires inférieures
- Voies urinaires

Il sert également à traiter la gonorrhée non compliquée.

Comment AURO-CEFIXIME agit-il?

AURO-CEFIXIME est un antibiotique. On s'en sert pour traiter certains types d'infections bactériennes. AURO-CEFIXIME appartient à une classe d'antibiotiques appelée « céphalosporines ». Il tue les bactéries en interférant avec leur paroi cellulaire.

Quels sont les ingrédients d'AURO-CEFIXIME?

L'ingrédient médicamenteux : Céfixime

Les ingrédients non médicinaux sont :

Hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon, hydroxypropylcellulose ph. Eur., cellulose, stéarate de magnésium, lécithine, talc, gomme de xanthane et oxyde de titane.

AURO-CEFIXIME se présente sous la forme suivante :

Comprimés : 400 mg.

N'utilisez pas AURO-CEFIXIME si :

- vous êtes allergique aux céphalosporines ou à tout autre ingrédient d'AURO-CEFIXIME.
- Vous êtes allergique à la pénicilline.

Afin d'éviter la survenue d'effets secondaires et pour vous assurer de prendre correctement votre médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de commencer le traitement par AURO-CEFIXIME.

Informez-le des maladies ou des problèmes de santé dont vous souffrez, notamment si vous :

- présentez ou avez déjà présenté une maladie gastro-intestinale (maladies de l'estomac et des intestins)
- avez déjà présenté une anémie hémolytique (perte de globules rouges) après la prise d'un antibiotique
- avez des problèmes rénaux
- avez déjà eu une réaction allergique, y compris à un médicament
- êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse
- allaitez ou prévoyez allaiter

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits alternatifs.

Les médicaments suivants pourraient interagir avec AURO-CEFIXIME :

- la carbamazépine, un médicament utilisé pour traiter les crises convulsives
- Les anticoagulants, des médicaments utilisés pour éclaircir votre sang et prévenir la formation de caillots, comme la warfarine

Comment prendre AURO-CEFIXIME :

- Avalez les comprimés AURO-CEFIXIME avec de l'eau.
- Prenez AURO-CEFIXIME exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez AURO-CEFIXIME pour la durée de traitement prescrit par votre professionnel de la santé.
- Même si vous vous sentez mieux en début de traitement, vous devez prendre AURO-CEFIXIME exactement comme il vous a été prescrit.
- L'usage détourné ou l'usage abusif d'AURO-CEFIXIME pourrait entraîner la prolifération de bactéries qui ne seront pas tuées par AURO-CEFIXIME (résistance). Il se pourrait également, ce faisant, qu'AURO-CEFIXIME ne fonctionne pas pour vous à l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé décidera de la posologie d'AURO-CEFIXIME qui vous convient ainsi que de la durée du traitement.
- Adultes : un comprimé à 400 mg une fois par jour.
- Enfants (6 mois ou plus) : 8 mg/kg/jour une fois par jour ou 4 mg/kg/jour, deux fois par jour.
- Enfants pesant plus de 50 kg ou ceux qui ont plus de 12 ans devraient être traités avec la dose recommandée pour adultes.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité d'AURO-CEFIXIME, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié une dose d'AURO-CEFIXIME pendant quelques heures, prenez-la dès que vous vous en rappelez.
- Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée.
- Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'AURO-CEFIXIME?

La liste des effets secondaires possibles lors de la prise d'AURO-CEFIXIME présentée ci-dessous n'est pas complète. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- diarrhée
- nausée
- vomissements
- maux d'estomac
- flatulences
- maux de tête
- étourdissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Crises convulsives			√
Troubles rénaux, y compris l'insuffisance rénale : douleur abdominale ou dorsale, changements de l'urine, confusion, fatigue, battements de cœur irréguliers, nausée, essoufflement, enflure, faiblesse.			√
Réaction allergique graves : difficultés respiratoires, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, enflure de la langue ou de la gorge, faiblesse.	√		
Graves réactions cutanées comme le syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe : formation de cloques, urticaire, démangeaisons, inflammation, desquamation d'une peau rouge et sèche, et grave éruption cutanée	√		
Colite à <i>clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin), fièvre, grave diarrhée (sanguinolente ou aqueuse) et douleur abdominale ou sensibilité au toucher.			√
Troubles sanguins comme : diminution des plaquettes de sang (thrombopénie) entraînant une augmentation des saignements, diminution des globules rouges (anémie hémolytique) entraînant fatigue, essoufflement et réduction des globules blancs (neutropénie, leucopénie, agranulocytose) entraînant une augmentation des infections.		√	
Troubles hépatiques avec des symptômes comme : douleur abdominale, urine foncée,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez-en à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
fatigue, perte d'appétit, nausée, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse/ictère).			
Troubles respiratoires, dont l'asthme : difficulté à respirer, essoufflement, respiration sifflante.		√	
Effets indésirables cutanés graves (graves réactions cutanées qui peuvent également affecter d'autres organes) : o Desquamation de la peau ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi affecter vos yeux, votre bouche, votre nez ou vos organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, peau douloureuse, changement de couleur de la peau (rougeurs, jaunissement, violacée) o Enflure et rougeur des yeux ou du visage o Symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux o Essoufflement, douleur thoracique ou inconfort			√

Si vous ressentez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui ne figure pas sur cette liste mais qui s'aggrave au point de nuire à l'accomplissement de vos activités quotidiennes, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de l'humidité.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur AURO-CEFIXIME :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Obtenez la monographie complète du produit, qui est préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme les Renseignements pour le patient sur le médicament, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site du fabricant [http:// www.auropharma.ca](http://www.auropharma.ca) ou encore en composant le 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402

Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,

Canada

Date de révision: le 10 juin 2020