

# Table of Contents

Pristine PM – French .....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	31

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**Pr AURO-CEFIXIME**

**Poudre pour suspension orale de céfixime, Norme maison**

**100 mg/5 mL, après reconstitution**

(Sous forme de céfixime trihydrate)

**Antibiotique**

**Auro Pharma Inc.**

3700 Steeles Avenue Ouest, Suite 402.

Woodbridge, Ontario L4L 8K8

Canada

Date de révision :  
Le 5 novembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 239750

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	11
SURDOSAGE .....	13
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION .....	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>17</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
ESSAIS CLINIQUES .....	18
PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
MICROBIOLOGIE.....	19
TOXICOLOGIE .....	23
RÉFÉRENCES .....	26
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>31</b>

**Pr AURO-CEFIXIME**  
**Poudre pour suspension orale de céfixime, Norme maison**  
**100 mg/5 mL, après reconstitution**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation / Concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Poudre pour suspension orale 100 mg/5 mL	Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.

**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 réduire le développement de bactéries pharmacorésistantes et maintenir l'efficacité d'AURO-CEFIXIME et d'autres médicaments antibactériens, AURO-CEFIXIME doit être utilisé pour traiter les infections qui sont prouvées ou fortement suspectées d'être causées par des bactéries sensibles. Lorsque des informations sur la culture et la sensibilité sont disponibles, elles doivent être prises en compte dans le choix ou dans la modification de la thérapie antibactérienne. En l'absence de telles données, l'épidémiologie locale et les profils de susceptibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du céfixime n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 65 ans.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du céfixime n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de six mois.

## **CONTRE-INDICATIONS**

AURO-CEFIXIME 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. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

En cas de réaction allergique à AURO-CEFIXIME, 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 AURO-CEFIXIME 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.

La poudre pour suspension orale AURO-CEFEXIME contient du sucrose. Les patients présentant des troubles héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Effets indésirables cutanés graves :

Des effets indésirables cutanés graves, tels qu'une nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson et une éruption cutanée causée par le médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été signalés chez certains patients sous céfixime. En cas d'effet indésirable cutané grave, la prise d'AURO-CEFEXIME doit être interrompue et un traitement adapté doit être initié et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

#### Différences de biodisponibilité entre les comprimés et la suspension:

L'aire sous la courbe concentration/temps et la  $C_{max}$  associées à la suspension sont supérieures d'environ 26,4 % et 20,7 %, respectivement, à celles associées aux comprimés après administration de doses de 400 mg. Il faut tenir compte de cette absorption supérieure si l'on remplace la suspension par les comprimés. Étant donné qu'ils ne sont pas bioéquivalents, les comprimés ne doivent pas être substitués à la suspension dans le traitement de l'otite moyenne puisque les données recueillies lors des études cliniques ne concernent que la suspension (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Gastro-intestinal**

#### Colite à *Clostridium difficile* :

On a fait état de cas de colite à *Clostridium difficile* durant l'emploi de nombreux antibactériens, dont le céfixime (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 mégacôlon toxique 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.

### **Hématologique**

Anémie hémolytique :

**ON NE DOIT PAS EMPLOYER AURO-CEFEXIME 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 le 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-CEFEXIME 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**).

### **Système immunitaire**

Hypersensibilité :

**AURO-CEFEXIME (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-CEFEXIME, OU ÊTRE SENSIBLES AUX 2. D'APRÈS LA DOCUMENTATION MÉDICALE, LES PATIENTS SENSIBLES AUX CÉPHALOSPORINES RISQUENT FORT DE L'ÊTRE À LA PÉNICILLINE.**

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (y compris choc et décès) ont été signalées avec l'emploi du céfixime.

Les antibiotiques, y compris AURO-CEFEXIME, doivent être administrés avec prudence à tout patient ayant manifesté certaines formes d'allergie, notamment aux médicaments. Si ce produit doit être administré à des patients sensibles à la pénicilline, on doit faire preuve de prudence car une hypersensibilité croisée parmi les antibiotiques bêta-lactamines a été clairement documentée et peut survenir chez jusqu'à 10 % des patients avec des antécédents d'allergie à la pénicilline. Si une réaction allergique avec le céfixime survient, il convient d'abandonner la prise du médicament.

### **Neurologique**

Plusieurs céphalosporines, incluant le 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**).

## **Fonction rénale**

### Insuffisance rénale aiguë :

Comme d'autres céphalosporines, 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.

### Insuffisance rénale:

L'expérience avec les enfants souffrant d'insuffisance rénale est très limitée. L'emploi de céfixime chez ces patients n'est pas recommandé.

## **Sensibilité / Résistance :**

### *Développement de bactéries résistantes aux médicaments*

La prescription d'AURO-CEFIXIME en l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée ne favorise probablement pas le patient et peut entraîner le développement de bactéries résistantes aux médicaments.

### *Populations particulières*

**Grossesse :** L'innocuité de 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 d'AURO-CEFIXIME l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus et/ou la mère.

Aucune étude n'a porté sur l'utilisation du 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 d'AURO-CEFIXIME à une femme qui allaite. On doit décider si on poursuit ou non l'allaitement ou si on poursuit ou non le traitement par le céfixime en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des bienfaits du traitement par le céfixime pour la femme.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du céfixime n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de six mois.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du céfixime n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 65 ans.

## **Interactions avec les médicaments et 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 nitroferriyanure.

L'administration de bêta-lactamines peut générer une réaction faussement positive lors du dosage du glucose urinaire par Clinitest\*, 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.

---

\*Marque déposée de Bayer Healthcare LLC, filiale de Bayer Corporation

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Réactions indésirables au médicament observées lors des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables au médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et en estimer la fréquence.*

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 % et grave 2 %). Quarante-sept pour cent (47 %) des patients adultes ont manifesté au moins 1 effet indésirable (bénin 24 %, modéré 19 % et 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 % (bénigne 7,2 %, modérée 6,2 % et 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 %). À l'exception des éruptions cutanées en général bénignes, et des vomissements, tous 2 observés chez 5 % des enfants traités, la fréquence des effets indésirables chez les patients en pédiatrie à qui on administrait le médicament en suspension a, dans l'ensemble, été comparable à la fréquence observée chez les patients adultes traités au moyen des comprimés.

En général, ces symptômes ont pu être traités et sont rentrés dans l'ordre une fois l'antibiothérapie par le 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 le 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 ET PRÉCAUTIONS, Hémolytique**).

#### Troubles gastro-intestinaux :

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

#### Troubles généraux et au point d'administration :

Fièvre d'origine médicamenteuse, œdème facial.

#### Troubles hépatobiliaires :

Jaunisse (cholestatique et/ou hépatocellulaire).

#### Troubles du système immunitaire/réactions d'hypersensibilité :

Réaction de type maladie sérique, réactions anaphylactiques (urticaire 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 et 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 pancypénie.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

#### Carbamazépine

Des taux élevés de carbamazépine ont été signalés après la commercialisation du céfixime lorsque ce dernier était administré en concomitance avec la carbamazépine. La surveillance du taux du médicament peut s'avérer utile pour déceler les changements au niveau des concentrations plasmatiques de carbamazépine.

#### Warfarine et anticoagulants

L'administration d'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**)

#### 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 de 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 maximales 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 de céfixime. L'AAS a toutefois semblé diminuer l'absorption de céfixime, comme en fait foi une réduction de l'ordre de 26 % de la C<sub>max</sub> et de 19 % de l'ASC.

### **Interactions médicament-aliment**

Le céfixime n'a pas d'interactions connues avec la nourriture.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions du médicament sur les herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Interactions avec les médicaments et 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 bêta-lactamines peut générer une réaction faussement positive lors du dosage du glucose urinaire par Clinitest<sup>1</sup>, 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.

### **Interaction médicament-mode de vie**

Les effets du médicament sur le style de vie n'ont pas été établis

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et ajustement de la dose**

#### **Enfant (≥ 6 mois) :**

La dose recommandée d'AURO-CEFEXIME est de 8 mg/kg/jour administrée en 1 seule fois. Au besoin, une dose de 4 mg/kg peut être administrée 2 fois par jour, sauf dans les cas d'infection urinaire où AURO-CEFEXIME doit être administré 1 fois par jour.

---

<sup>1</sup> Marque déposée de Bayer Healthcare LLC, filiale de Bayer Corporation

**Tableau 1 : Posologie chez l'enfant**

<b>TABLEAU DES POSOLOGIES CHEZ LES ENFANTS</b>		
Les doses sont suggérées pour chacun des intervalles de poids et arrondies pour en faciliter l'administration		
		<b>Poudre pour suspension orale de céfixime 100 mg / 5 mL</b>
<b>Poids (kg)</b>	<b>Dose/jour (mg)</b>	<b>Dose/jour (mL)</b>
5-7,5	50	2,5
7,6-10	80	4
10,1-12,5	100	5
12,6-20,5	150	7,5
20,6-28	200	10
28,1-33	250	12,5
33,1-40	300	15
40,1-45	350	17,5
≥ 45,1	400	20

Chez les enfants de plus de 45 kg ou de plus de 12 ans, il faut administrer la dose adulte recommandée, soit 400 mg d'AURO-CEFIXIME. L'efficacité et l'innocuité du céfixime n'ont pas été démontrées chez les nourrissons de moins de six mois.

L'otite moyenne doit être traitée à l'aide de la suspension. Les études cliniques portant sur l'otite moyenne ont été menées uniquement avec la suspension. À des doses semblables, la suspension entraîne des pics de concentrations sanguines plus élevés que les comprimés. Pour cette raison, il ne faut pas remplacer la suspension par les comprimés lors du traitement de l'otite moyenne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ESSAIS CLINIQUES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

**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-CEFIXIME doit être administrée pendant au moins 10 jours.

**Insuffisance rénale :**

Il existe très peu de données sur l'emploi du céfixime chez les enfants atteints d'insuffisance rénale. L'utilisation du céfixime n'est pas recommandée.

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

**Dose oubliée :**

Si le patient oublie une dose d'AURO-CEFIXIME pendant quelques heures, il doit prendre la dose dès que possible quand il s'en souvient. Si le plus gros de la journée est passé, le patient devrait attendre jusqu'au moment de la prochaine dose prévue et essayer de ne plus manquer de doses. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

**Reconstitution de la suspension orale :**Flacon :

Taille du flacon	DIRECTIVES DE RECONSTITUTION
50 mL	Mettre en suspension avec 33,5 mL d'eau.
100 mL	Mettre en suspension avec 67 mL d'eau

Méthode :	Tapoter le flacon à quelques reprises pour décompacter la poudre avant la reconstitution. Ajouter un volume total de 33,5 mL et 67 mL d'eau. Le volume total d'eau (33,5 mL et 67 mL) doit être divisé en DEUX PORTIONS SÉPARÉES pour 50 mL et 100 mL lorsqu'il est ajouté à la poudre. Bien mélanger après chaque addition. Procure 20 mg/mL.
-----------	--

Après avoir été mélangée, la suspension peut être conservée 14 jours à la température ambiante (15-25 °C) ou au réfrigérateur. Garder le contenant hermétiquement fermé. Bien agiter pendant au moins 30 secondes, avant l'utilisation. Jeter toute portion inutilisée après 14 jours.

Le produit est offert avec une seringue orale pour en assurer l'administration précise selon le tableau des posologies chez les enfants. Laver la seringue avec de l'eau chaude ou tiède avant et après chaque utilisation.

**SURDOSAGE**

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

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

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

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région
--

**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*.

### Pharmacocinétique 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 µg/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). Chez l'adulte, après l'administration de doses de 200 mg et de 400 mg, la suspension orale produit des concentrations moyennes de 2,8 µg/mL (éventail de 1 à 4,5 µg/mL) et de 4,4 µg/mL (éventail de 1,9 à 7,7 µg/mL), respectivement. Après l'administration de doses de 400 mg, l'aire sous la courbe concentration/temps générée par la suspension orale est d'environ 26,4 % plus grande que celle obtenue avec le comprimé. Il faut tenir compte de cette absorption supérieure si l'on remplace la suspension orale par les comprimés. Puisque les deux préparations ne sont pas bioéquivalentes, on ne doit pas remplacer la suspension orale par les comprimés dans le traitement de l'otite moyenne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des études croisées comparant le comprimé par rapport à la suspension n'ont pas été menées chez les enfants.

Les pics sériques sont atteints de 2 à 6 heures après l'administration orale de 1 seul comprimé de 200 mg ou de 400 mg ou de 400 mg de suspension de céfixime. Les pics sériques sont atteints de 2 à 5 heures après l'administration de 1 seule dose de 200 mg de suspension. Voir le Tableau 2.

**Tableau 2 : Taux sériques de céfixime chez l'adulte après administration de la suspension orale (µg/mL)**

DOSE	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
100 mg	0,7	1,1	1,3	0,9	0,6	0,2	0,02
200 mg	1,2	2,1	2,8	2,0	1,3	0,5	0,07
400 mg	1,8	3,3	4,4	3,3	2,2	0,8	0,07

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.

### Effet des aliments sur l'absorption :

Les aliments ne semblent exercer aucun effet cliniquement significatif sur l'absorption du céfixime. Le céfixime a été administré 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 µg/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.

**Distribution :** Le céfixime semble bien se distribuer. Aucune donnée concluante n'a toutefois été publiée sur les concentrations tissulaires liées aux comprimés et à la suspension.

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 céphalo-rachidien (LCR).

**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 3. 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 3 : Excrétion urinaire moyenne du céfixime après l'administration de doses 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

#### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** La proportionnalité des doses de céfixime en suspension a fait l'objet d'une étude auprès de 42 patients en pédiatrie âgés de 6 mois et plus. Aux doses de 4, de 6 et de 8 mg/kg, après une période définie (3,5 heures), les concentrations sériques ont augmenté avec la dose, mais non de façon proportionnelle. La dose 8 mg/kg, en particulier, n'a pas produit de taux sériques 2 fois plus élevés que la dose de 4 mg/kg. Les concentrations sériques moyennes après l'administration de la dose de 4 mg/kg allaient de 2,2 à 2,6 µg/mL. Les concentrations sériques, après l'administration des doses de 6 et de 8 mg/kg allaient de 2,5 à 4,8 µg/mL (Tableau 4).

**Tableau 4 : Valeurs pharmacocinétiques moyennes pour 42 patients en pédiatrie après administration de 1 seule dose de céfixime en suspension**

Concentrations sériques moyennes (µg/mL) 3,5 heures après l'administration aux groupes d'âges suivants (ans)				
DOSE	0,5 à 2	> 2 à < 6	≥ 6	Tous les patients
4 mg/kg	2,56	2,51	2,22	2,44
6 mg/kg	4,48	2,51	4,82	4,07
8 mg/kg	3,40	3,55	4,79	3,91

**Insuffisance rénale :** 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.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Poudre sèche : Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Reconstitution de la suspension : La suspension reconstituée peut être conservée pendant 14 jours, à une température ambiante (15 °C-25 °C) ou réfrigérée. Jeter toute portion inutilisée 14 jours après l'ouverture initiale.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Aucune.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

<b>Formes posologiques</b>	<b>Suspension</b>	
<b>Teneur</b>	<b>100 mg/5 mL</b>	
<b>Description</b>	<i>Poudre sèche</i> : poudre de couleur blanc cassé à jaune pâle <i>Suspension reconstituée</i> : suspension de couleur blanc cassé à jaune pâle avec un arôme de fraise.	
<b>Composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux :</b> Silice colloïdale anhydre, arôme de fraise et guarana, sucrose et gomme de xanthane.	
Solution reconstituée	Une fois reconstituée selon les instructions, la suspension contient 100 mg / 5 mL de céfixime.	
<b>Conditionnement</b>	PEHD de poids moyen	50 mL : Chaque flacon contient 1,11919 g de céfixime trihydrate équivalent à 1 g de céfixime.
		100 mL : Chaque flacon contient 2,23838 g de céfixime trihydrate équivalent à 2 g de céfixime.
	Flacon de verre ambré	50 mL : Chaque flacon contient 1,11919 g de céfixime trihydrate équivalent à 1 g de céfixime.
		100 mL : Chaque flacon contient 2,23838 g de céfixime trihydrate équivalent à 2 g de céfixime.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

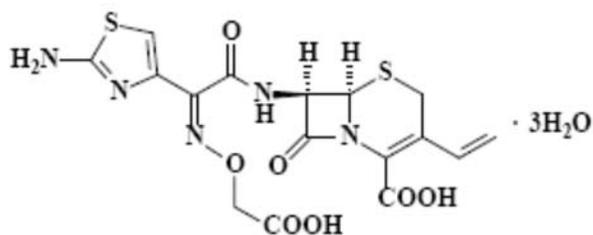
Nom propre : Céfixime

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 moléculaire :  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$ ,

Masse moléculaire : 507,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité :

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux périodes, a été menée auprès de 27 hommes, adultes, en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité de la poudre pour suspension orale AURO-CEFEXIME (céfixime) à 100 mg/5 mL (Auro Pharma Inc., Canada) à celle de la poudre pour suspension orale SUPRAX (céfixime) à 100 mg/5 mL (Astellas Pharma S.p.A). Un résumé des résultats de biodisponibilité est présenté dans le tableau suivant.

**Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparée**

<b>Céfixime (1 dose x 100 mg/5 mL) À partir de données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>À l'étude*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
<b>ASC<sub>0→t</sub> (h.ng/mL)</b>	17095,0 18076,7 (31,3)	17953,0 18678,5 (28,4)	95,22	90,8 - 99,9
<b>ASC<sub>0→∞</sub> (h.ng/mL)</b>	17540,1 18522,7 (31,0)	18404,8 19134,7 (28,1)	95,30	90,9 - 99,9
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	2109,3 2232,7 (33,2)	2190,0 2284,7 (31,1)	96,31	91,9 - 101,0
<b>T<sub>max</sub>‡ (h)</b>	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-5,0)		
<b>T<sub>1/2</sub>§ (h)</b>	4,1 (14,0)	3,92 (10,5)		

\* AURO-CEFEXIME (céfixime) poudre pour suspension orale 100 mg/5 mL (Auro Pharma Inc.).

† SUPRAX® (céfixime) poudre pour suspension orale 100 mg/5 mL (Astellas Pharma S.p.A), fabriquée par Titolare A.I.C

‡ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Chez l'animal

#### Distribution et accumulation tissulaires :

Chez le rat, la distribution du céfixime marqué au <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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.

## MICROBIOLOGIE

### Mode d'action

Le céfixime est un antibiotique de la classe des céphalosporines semi-synthétiques. Tout comme les autres céphalosporines, le céfixime exerce son action bactéricide par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.

### Résistance

La résistance au céfixime dans les isolats d'*Haemophilus influenzae* et de *Neisseria gonorrhoeae* est le plus souvent associée aux altérations des protéines fixatrices de la pénicilline (PFP). L'activité du céfixime contre Enterobacteriaceae pourrait être limitée, produisant des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Les espèces du genre *Pseudomonas*, les espèces du genre *Enterococcus*, les souches du groupe D des streptocoques, *Listeria monocytogenes*, la plupart des souches de staphylocoques (y compris les souches résistantes à la méthicilline), la plupart des souches du genre *Enterobacter*, la plupart des souches de *Bacteroides fragilis*, et la plupart des souches des espèces du genre *Clostridium* sont résistantes au céfixime.

L'activité *in vitro* du céfixime contre divers organismes pathogènes gram-positifs et gram-négatifs est présentée au Tableau 5.

**Tableau 5 : Activité du céfixime contre les isolats bactériens cliniques**

Organismes pathogènes	Nombre d'isolats	CMI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	CMI <sub>90</sub> (µg/mL)
<b>GRAM-NÉGATIFS</b>			
<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

Organismes pathogènes	Nombre d'isolats	CMI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	CMI <sub>90</sub> (µg/mL)
<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
Genre <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
Genre <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> résistant à la tétracycline	99	0,008	0,015
<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
Genre <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
Genre <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
Genre <i>Salmonella</i>	337	0,09	0,21
<i>Serratia marcescens</i>	1552	0,71	12,90
Genre <i>Shigella</i>	327	0,12	0,48
<i>Yersinia enterocolitica</i>	62	0,37	1,62

Organismes pathogènes	Nombre d'isolats	CMI <sub>50</sub> <sup>a</sup> (µg/mL)	CMI <sub>90</sub> (µg/mL)
<b>GRAM-POSITIFS</b>			
<i>Enterococcus faecalis</i>	161	65,60	100,00
Genre <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

<sup>a</sup> Moyenne géométrique de la CMI pour 50 % et 90 % des isolats.

<sup>b</sup> Abréviation : CMI, concentration minimale inhibitrice.

Les organismes pathogènes suivants sont résistants au céfixime :

- le genre *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*.

### Épreuves de sensibilité - Antibiogrammes

Lorsque disponible, le laboratoire de microbiologie clinique devrait fournir au médecin des rapports cumulatifs des résultats d'épreuves de sensibilité *in vitro* pour les antibiotiques utilisés dans les hôpitaux locaux et en pratique courante qui décrivent le profil de sensibilité des pathogènes nosocomiaux et extrahospitaliers. De tels rapports aideraient le médecin dans son choix d'antibiotique pour le traitement.

#### Techniques de dilution :

Les méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentrations inhibitrices minimales (CIM) de l'antibiotique. Ces CIM fournissent des estimés de la sensibilité des bactéries à divers antibiotiques. La CIM devrait être déterminée à l'aide d'une méthode d'épreuve normalisée (bouillon et/ou agar). Les valeurs des CIM devraient être interprétées d'après les critères fournis au Tableau 6.

#### 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) est présentée au Tableau 6.

**Tableau 6 : Éventails de sensibilité recommandés : Diffusion par disque sur gélose**

Pathogène	Concentrations minimales inhibitrices (CIM) (µg/mL)			Diamètre de la zone d'inhibition (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 19	16 à 18	≤ 15
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2,3</sup>	≤ 1	NA	NA	≥ 21	NA	NA
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>3,4</sup>	≤ 0,25	NA	NA	≥ 31	NA	NA

<sup>1</sup> Ne pas tester les espèces *Morganella* par diffusion sur disque.

<sup>2</sup> Tester *Haemophilus influenzae* avec le bouillon HYM (Haemophilus Test Medium).

<sup>3</sup> L'absence actuelle d'isolats résistants exclut la définition de tout résultat autre que « sensible ». Les isolats obtenant des résultats autres que « sensible » devraient être assujettis à des épreuves supplémentaires.

<sup>4</sup> Tester *Neisseria gonorrhoeae* à l'aide d'une base de gélose GC et d'un supplément de croissance défini à 1 %. Les concentrations inhibitrices minimales sont déterminées à l'aide de la technique de dilution en gélose

Un résultat portant la mention « sensible » (S) signifie que l'organisme pathogène est susceptible d'être inhibé par les taux sanguins généralement atteignables au point d'infection. La mention « intermédiaire » (I) indique que le résultat devrait être considéré comme équivoque, et qu'à moins que le microorganisme ne soit plus sensible sur le plan clinique à d'autres médicaments de substitution, l'épreuve devrait être répétée. Cette catégorie implique l'applicabilité clinique possible dans les points du corps où l'on retrouve d'importantes concentrations physiologiques du médicament ou dans les cas où il est possible d'utiliser une dose élevée du médicament. Cette catégorie offre aussi une zone tampon qui empêche les petits facteurs techniques non contrôlés de causer des différences majeures au niveau de l'interprétation. La mention « résistant » (R) indique que les concentrations atteignables de l'antibiotique sont peu susceptibles d'inhiber l'organisme pathogène et qu'un autre traitement s'impose.

### Contrôle de qualité :

Les procédures d'épreuves de sensibilité normalisées exigent l'emploi de contrôles en laboratoire pour surveiller et assurer la précision des fournitures et réactifs utilisés dans l'essai, et les techniques des individus effectuant l'épreuve. La poudre de céfixime standard devrait fournir les intervalles de CIM présentées au Tableau 7. Pour la technique de diffusion utilisant le disque de 5 µg, on devrait atteindre les critères présentés au Tableau 7.

**Tableau 7 : Organismes témoins du laboratoire : Diffusion par disque sur gélose**

Contrôle de qualité	Concentrations minimales inhibitrices (MICs) (µg/mL)	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25 to 1	23 à 27
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	0,12 to 1	25 à 33
<i>N. gonorrhoeae</i> ATCC 49226	0,004 à 0,03	37 à 45
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	NA	16 à 23
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	8 à 32	NA

ATCC = American Type Culture Collection

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité des doses simples :**

Après administration orale du médicament, les DL<sub>50</sub> ont été > 10 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<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> 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 létal 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 F<sub>1</sub>, ni le développement fœtal de la génération F<sub>2</sub>. 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 F<sub>1</sub>, ni le développement de sa progéniture (F<sub>2</sub>) 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.

## RÉFÉRENCES

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, carumonon, 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 gonorrhea 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 gonorrhea. *Eur J Clin Microbial 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. SUPRAX<sup>®</sup>, Céfixime pour suspension orale, Norme du fabricant, 100 mg/5 mL, N° de contrôle : 210595. Monographie de produit, LABORATOIRES ODAN LTÉE, Date de révision : le 11 avril 2018.
50. Comprimés AURO-CEFEXIME à 400 mg, N° de contrôle de la soumission : 217813, Monographie de produit, Auro Pharma Inc. Canada, Date de révision : le 27 juillet 2018.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

### **<sup>Pr</sup>AURO-CEFIXIME Poudre pour suspension orale de céfixime, Norme maison (Sous forme de céfixime trihydrate)**

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 telles que le rhume.

AURO-CEFIXIME est utilisé pour traiter les infections causées par des bactéries. Ceux-ci comprennent les infections de :

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

Il est également utilisé pour traiter la gonorrhée non compliquée.

#### **Comment AURO-CEFIXIME agit-il?**

AURO-CEFIXIME est un antibiotique. Il est utilisé pour traiter certains types d'infections bactériennes. AURO-CEFIXIME provient d'une classe d'antibiotiques appelés céphalosporines. Il tue les bactéries en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire.

#### **Quels sont les ingrédients d'AURO-CEFIXIME?**

L'ingrédient médicamenteux : Céfixime

Les ingrédients non médicinaux sont : Silice colloïdale anhydre, arôme de fraise et guarana, sucrose et gomme de xanthane.

#### **AURO-CEFIXIME se présente sous la forme suivante :**

Poudre pour suspension orale 100 mg/5 mL. Après reconstitution, cette suspension contient 100 mg/5 mL de céfixime.

#### **N'utilisez pas AURO-CEFIXIME si :**

- Vous êtes allergique à la céphalosporine ou à l'un des ingrédients d'**AURO-CEFIXIME** ou à toute composante du contenant.
- Vous êtes allergique à la pénicilline.

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins de 6 mois.

**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 :**

- avez ou avez eu une maladie gastro-intestinale (maladie de l'estomac ou de l'intestin)
- avez eu une affection appelée anémie hémolytique (perte de globules rouges) après l'utilisation d'un antibiotique
- avez des problèmes rénaux
- avez eu une réaction allergique dans le passé, y compris à un médicament
- avez hérité d'une affection qui provoque une intolérance au sucre appelée malabsorption du glucose-galactose ou déficit en sucrase-isomaltase.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez ou prévoyez allaiter

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AURO-CEFIXIME :**

- la carbamazépine, un médicament utilisé pour traiter les crises convulsives
- les médicaments utilisés pour éclaircir votre sang et prévenir les caillots tels que la warfarine
- l'acide acétylsalicylique (aspirine), utilisé pour traiter la fièvre et soulager la douleur

**Comment prendre AURO-CEFIXIME :**

- Prenez la suspension buvable AURO-CEFIXIME par voie orale.
- Prenez-la exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a dit.
- Prenez AURO-CEFIXIME pendant le nombre de jours que votre professionnel de la santé vous a indiqué.
- Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, AURO-CEFIXIME doit être pris exactement comme indiqué.
- Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive d'AURO-CEFIXIME pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par AURO-CEFIXIME (résistance). Cela signifie qu'AURO-CEFIXIME peut ne pas fonctionner pour vous dans le futur.
- Ne donnez pas ce médicament à quiconque.

Le pharmacien vous fournira habituellement la suspension reconstituée. Si le produit n'a pas été préalablement reconstitué par le pharmacien, le produit va être fourni sous forme de poudre à reconstituer comme suit pour 50 mL de suspension (fournit 100 mg/5 mL lorsque reconstituée) :

- Tapoter le flacon à quelques reprises pour décompacter la poudre avant la reconstitution.
- Ajouter un volume total de 33,5 mL d'eau. Le volume total d'eau (33,5 mL) doit être divisé en DEUX PARTIES SÉPARÉES lorsqu'il est ajouté à la poudre.  
Bien mélanger après chaque addition.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé décidera de la quantité d'AURO-CEFIXIME à prendre par vous ou votre enfant et de la durée de la prise.
- La dose prescrite dépendra du poids de l'enfant, son âge et l'infection à traiter.
- AURO-CEFIXIME peut être pris par les enfants de 6 mois ou plus.

**Surdosage :**

Si vous avez 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 de prendre une dose d'AURO-CEFIXIME depuis quelques heures seulement, prenez-la dès que vous vous en souvenez.
- Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée.
- Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

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

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

Les effets secondaires peuvent inclure :

- diarrhée
- nausées
- vomissements
- maux d'estomac
- flatulence
- céphalées
- étourdissements

AURO-CEFIXIME peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer les analyses et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et procédures à suivre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Des convulsions			√
Problèmes rénaux, y compris l'insuffisance rénale : douleurs abdominales ou dorsales, changements dans les urines, confusion, fatigue, rythme cardiaque irrégulière, nausée, essoufflement, enflure, faiblesse.		√	
Réaction allergique sévère : Difficulté à respirer, démangeaisons, éruption cutanée, gonflement de la langue ou de la gorge, faiblesse, urticaire.	√		
Réactions cutanées sévères : telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et l'érythème polymorphe : boursoufflement, démangeaisons, desquamation, inflammation, éruption cutanée sévère, peau rouge et nécrosée et urticaire	√		
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (intestin enflammé), fièvre, diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse), et douleurs ou sensibilité à l'estomac.			√
Des problèmes sanguins tels que : diminution des plaquettes sanguines (thrombocytopenie) entraînant une augmentation des saignements, diminution des globules rouges (anémie hémolytique) entraînant fatigue et essoufflement et diminution des globules blancs (neutropénie, leucopénie, agranulocytose) entraînant une augmentation des infections.		√	

Effets secondaires graves et procédures à suivre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Les problèmes de foie : douleur abdominale, urine foncée, fatigue, perte d'appétit, nausée, vomissement, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).		√	
Problèmes respiratoires, y compris l'asthme : difficulté à respirer, essoufflement, respiration sifflante.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans la liste ci-dessus ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmpps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

Conserver la poudre sèche à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Conserver la suspension reconstituée à la température ambiante (15 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur pendant jusqu'à 14 jours. Jeter toute portion inutilisée 14 jours après l'ouverture initiale.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants

#### 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://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); 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 5 novembre 2020