

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr SUPRAX®**

**Comprimés de céfixime dosés à 400 mg, Norme-fabricant**

**Poudre pour suspension orale de céfixime (100 mg/5 mL), Norme-fabricant**

**Antibiotique**

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905 Place Louis-R-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :  
12 janvier 2016

N° de contrôle de la préparation : 188553

Version s-a 6.0 datée du 12 janvier 2016

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr SUPRAX®

Comprimés de céfixime dosés à 400 mg, Norme-fabricant  
Poudre pour suspension orale de céfixime (100 mg/5 mL), Norme-fabricant

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

SUPRAX (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, SUPRAX 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

SUPRAX (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 SUPRAX, 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.

## **CONTRE-INDICATIONS**

SUPRAX (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 :**

**SUPRAX (CÉFIXIME) DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ AVEC PRUDENCE AUX PATIENTS SENSIBLES À LA PÉNICILLINE. CERTAINS PEUVENT ÊTRE SENSIBLES À LA PÉNICILLINE ET NON AUX CÉPHALOSPORINES COMME SUPRAX, 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 SUPRAX, 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, 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 SUPRAX. En cas d'effet indésirable cutané grave, la prise de SUPRAX 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 SUPRAX (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 colectasique 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 SUPRAX 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 SUPRAX. 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 de SUPRAX 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, SUPRAX peut entraîner une insuffisance rénale aiguë, notamment une néphrite tubulo-interstitielle. En cas d'insuffisance rénale aiguë, la prise de SUPRAX doit être interrompue et un traitement adapté doit être initié et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

### **Neurologique:**

Plusieurs céphalosporines, incluant 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 de SUPRAX. Des anticonvulsivants peuvent être administrés lorsque le tableau clinique le justifie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et SURDOSAGE).

## **PRÉCAUTIONS**

### **Précautions générales :**

En cas de réaction allergique à SUPRAX (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 SUPRAX 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.

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

**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).

**Interactions médicamenteuses :**

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

**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 bêtalactamines 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 céphalosporines. Il faut par conséquent se rappeler qu'un test de Coombs positif peut être attribuable au médicament.

**Grossesse :**

L'innocuité de SUPRAX 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

---

1

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

infertilité ni aucune foetotoxicité. 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 SUPRAX l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus ou la mère.

### **Travail et accouchement :**

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

### **Allaitement :**

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

### **Usage chez les enfants :**

L'innocuité et l'efficacité de SUPRAX chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été démontrées.

## **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 % 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 SUPRAX (céfixime) menées auprès de patients adultes, les principaux effets indésirables observés ont été la diarrhée, 15 % (bénin 7,2 %, modéré 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 SUPRAX 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 SUPRAX 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 SUPRAX 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 (urticairaire 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 SUPRAX, 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.

## **SURDOSAGE : 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 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 SUPRAX (céfixime).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Adulte :

La dose recommandée de SUPRAX (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'infection urinaire où SUPRAX doit être administré 1 fois par jour.

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

### Enfant (≥ 6 mois) :

La dose recommandée de SUPRAX est de 8 mg/kg/jour administrée en 1 seule fois. Si c'est nécessaire, une dose de 4 mg/kg peut être administrée 2 fois par jour, sauf dans les cas d'infection urinaire où SUPRAX doit être administré 1 fois par jour.

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

<b>POIDS kg</b>	<b>DOSE/JOUR mg</b>	<b>DOSE/JOUR mL</b>
6	48	2,4
12,5	100	5,0
19	152	7,6
25	200	10,0
35	280	14,0

Chez les enfants de plus de 50 kg ou de plus de 12 ans, il faut administrer la dose adulte recommandée. L'efficacité et l'innocuité de SUPRAX n'ont pas été démontrées chez les nourrissons de moins de 6 mois.

L'otite moyenne doit être traitée à l'aide de la suspension. Selon des études cliniques, à des doses semblables, la suspension a entraîné 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 PRÉCAUTIONS).

## Reconstitution de la suspension orale :

### Flacon

TAILLE DU RECONSTITUTION  
FLACON

50 mL Mettre en suspension avec 33 mL d'eau.

Méthode :	Tapoter le flacon à quelques reprises pour décompacter la poudre avant reconstitution. Ajouter un volume total de 33 mL d'eau. Le volume total d'eau (33mL) doit être divisé en DEUX PORTIONS SÉPARÉES 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 ou au réfrigérateur sans perte significative de puissance. Garder le contenant hermétiquement fermé. Bien agiter avant usage. Jeter toute portion inutilisée après 14 jours.

### **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 de SUPRAX doit être administrée pendant au moins 10 jours.

### **Insuffisance rénale :**

SUPRAX 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 SUPRAX chez les enfants atteints d'insuffisance rénale.

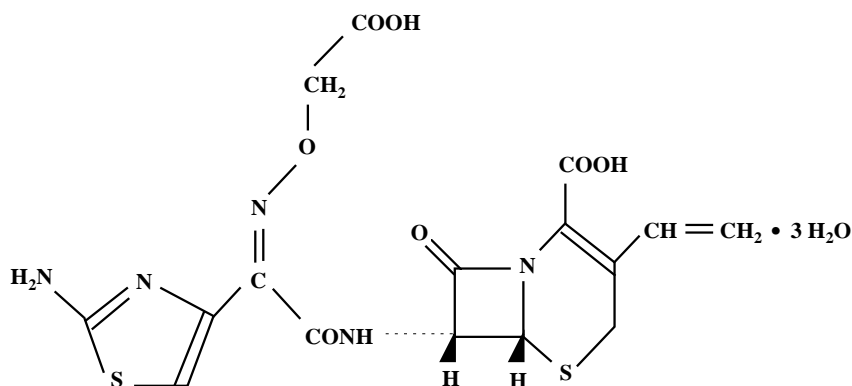
REMARQUE : Ni l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer d'importantes quantités de SUPRAX de l'organisme.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Chimie :

<u>Nom de commerce :</u>	SUPRAX
<u>Dénomination commune internationale :</u>	céfixime
<u>Dénomination chimique :</u>	acide (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i> )-7-[[ <i>Z</i> ]-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 :  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$

Masse moléculaire : 507,50

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

Le pH d'une suspension de 0,5 g/10 mL se situe entre 2,6 et 4,1.

### Composition :

SUPRAX (céfixime) est offert en comprimés enrobés sécables, de 400 mg, et en poudre pour suspension orale qui peut être reconstituée pour donner 100 mg/5 mL.

### **Ingrédients inactifs :**

#### Comprimés :

Les comprimés de 400 mg renferment du phosphate de calcium dibasique dihydraté, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'huile minérale légère, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, de l'amidon pré-gélatinisé, du laurylsulfate de sodium et du dioxyde de titane.

#### Poudre pour suspension orale :

La poudre pour suspension orale renferme un arôme artificiel de fraise, du benzoate de sodium, du sucrose et de la gomme de xanthane.

## **PRÉSENTATION**

### **Comprimés :**

SUPRAX (céfixime) dosé à 400 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés, blancs, oblongs, biconvexes, aux angles arrondis et plats, présentant un trait sécable sur les 2 faces et portant l'inscription EM 400 sur une face. Le comprimé dosé à 400 mg peut être coupé en 2 parties égales dosées à 200 mg.

Les comprimés dosés à 400 mg sont offerts comme suit :

- En plaquettes alvéolées de 7 comprimés;
- En plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

Le comprimé contient de la céfixime sous forme trihydrate, correspondant à 400 mg de céfixime anhydre.

### **Poudre pour suspension orale :**

SUPRAX (céfixime) pour suspension orale est une poudre granulée de couleur blanche ou crème.

La poudre pour suspension orale est conditionnée en bouteille qui contient de la céfixime sous forme trihydrate, correspondant à 1g de céfixime anhydre. Une fois reconstituée selon les instructions, la suspension contient 100 mg / 5 mL de céfixime (50 mL de suspension).

### **Conservation :**

Les comprimés et la poudre pour suspension orale doivent être conservés à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 et 30 °C.

## MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de SUPRAX (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	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
<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

**Table 2- Activité du céfixime contre les isolats bactériens cliniques (suite)**

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>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
<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 CMI pour 50 % et 90 % des isolats.

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*.

### ANTIBIOGRAMME :

#### **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 standard, sur disque simple (disque de céfixime de 5 µg) doivent être interprétés selon les critères suivants :

**Tableau 3 : Éventails de sensibilité recommandés : Diffusion par disque sur gélose**

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

<sup>a</sup> 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 standard 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**

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



<sup>a</sup> 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 (µg/mL)**

Organisme pathogène	Résistant	Intermédiaire	Sensible
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>a</sup>	-	-	≤ 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 (µg/mL)
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25 - 1
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	8 - 32
<i>N. gonorrhoeae</i> ATCC 49226 <sup>a</sup>	0,004 – 0,03

<sup>a</sup> 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 <sup>14</sup>C (par ordre décroissant de quantités) a été constatée dans les reins, les poumons, le foie, le coeur, 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 coeur 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.

### **Chez l'être humain :**

#### Absorption :

Administré par voie orale, SUPRAX (céfixime) est absorbé à environ 40 % à 50 %.

Chez l'adulte, 1 seul comprimé de 200 mg de SUPRAX 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). 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.

Les pics sériques sont atteints de 2 à 6 heures après l'administration orale de 1 seul comprimé de 200mg, 400 mg, ou de 400 mg de suspension SUPRAX. Les pics sériques sont atteints de 2 à 5 heures après l'administration de 1 seule dose de 200 mg de suspension (voir Tableaux 7 et 8).

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

<b>DOSE</b>	<b>1 h</b>	<b>2 h</b>	<b>4 h</b>	<b>6 h</b>	<b>8 h</b>	<b>12 h</b>	<b>24 h</b>
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

**Tableau 8 : Taux sériques de céfixime chez l'adulte après administration de la suspension orale (µg/mL)**

<b>DOSE</b>	<b>1 h</b>	<b>2 h</b>	<b>4 h</b>	<b>6 h</b>	<b>8 h</b>	<b>12 h</b>	<b>24 h</b>
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.

Métabolisme :

Rien n'indique 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 9. 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 9 : Excrétion urinaire moyenne du céfixime après l'administration de doses de 400 mg à 12 hommes en bonne santé**

<b>DOSE</b>	<b>Récupération urinaire du céfixime après 24 heures (% de la dose administrée)</b>	<b>Concentration maximale de céfixime dans l'urine (µg/mL)</b>
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 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).

### Facteurs influant sur les propriétés pharmacocinétiques :

#### Facteurs rénaux :

#### 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 (enfants) :

#### ÂGE (ENFANTS)

La proportionnalité des doses de SUPRAX 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 10).

**Tableau 10 : Valeurs pharmacocinétiques moyennes pour 42 patients en pédiatrie après administration de 1 seule dose de SUPRAX en suspension**

Concentrations sériques moyennes ( $\mu\text{g/mL}$ ) 3,5 heures après l'administration aux groupes d'âges suivants (ans)				
DOSE	0,5 à 2	> 2 à < 6	$\geq 6$	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

Âge (patients âgés) :

ÂGE (PATIENTS ÂGÉS)

Le même schéma posologique de SUPRAX 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 SUPRAX 1 fois par jour pendant 5 jours. Des prélèvements de sang et d'urine ont été effectués à intervalles fréquents. Le Tableau 11 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  $\mu\text{g/mL}$  et 41,0  $\mu\text{g.h/mL}$ ) et au jour 5 (5,45  $\mu\text{g/mL}$  et 49,5  $\mu\text{g.h/mL}$ ) de l'administration du médicament en comparaison avec les valeurs correspondantes chez les sujets jeunes au jour 1 (3,64  $\mu\text{g/mL}$  et 28,6  $\mu\text{g.h/mL}$ ) et au jour 5 (4,53  $\mu\text{g/mL}$  et 34,9  $\mu\text{g.h/mL}$ ). 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 11 : 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)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{\max}$ (h)	ASC <sub>0-inf.</sub> ( $\mu\text{g.h/mL}$ )	$T_{1/2}$ (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) :

#### ALIMENTS (EFFET DES ALIMENTS SUR L'ABSORPTION)

Les aliments ne semblent exercer aucun effet cliniquement significatif sur l'absorption du céfixime. SUPRAX 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  $\mu\text{g/mL}$  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

##### **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 SUPRAX 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 SUPRAX en comprimés de 400 mg ne produit aucun effet sur la liaison aux protéines, sur la demi-vie ni sur la clairance rénale de SUPRAX. L'AAS a toutefois semblé diminuer l'absorption de SUPRAX, 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<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'immaturation 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 administrés 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 reproductive de la génération F1, ni le développement foetal 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 reproductive 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, 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 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.