

OROKEN (céfixime)

DENOMINATIONS

- OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé
- OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon,
- OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon.

FORMES PHARMACEUTIQUES ET PRESENTATIONS

Comprimé pelliculé.
Poudre pour suspension buvable en flacon.

COMPOSITIONS

Comprimé 200 mg
céfixime (DCI) trihydraté
quantité correspondant à céfixime anhydre200 mg
Amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane.

Poudre pour suspension buvable 40 mg/5 ml
céfixime (DCI) trihydraté, quantité correspondant à céfixime anhydre : 40 mg pour 5 ml de suspension buvable et 0,32 g par flacon.
Gomme xanthane, rouge cochenille A (E 124), benzoate de sodium, silice colloïdale anhydre, arôme de fraise en poudre, saccharose.
Teneur en sucre : 1,56 g pour 5 ml de suspension buvable (soit 1 unité de prise pour 10 kg)

Poudre pour suspension buvable 100 mg/5 ml
céfixime (DCI) trihydraté, quantité correspondant à céfixime anhydre : 100 mg pour 5 ml de suspension buvable et 0,80 g par flacon.
Gomme xanthane, rouge cochenille A (E 124), benzoate de sodium, silice colloïdale anhydre, arôme de fraise en poudre, saccharose.
Teneur en sucre : 1,51 g pour 5 ml de suspension buvable (soit 1 unité de prise pour 25 kg)

13,3 g de poudre = 40 ml de suspension reconstituée = 8 mesurètes graduées soit 8 unités de prises (pour 10 ou 25 kg)

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment :

Chez l'adulte :

- surinfections bactériennes des bronchites aiguës et exacerbations des bronchites chroniques,
- pneumopathie d'allure bactérienne,
- sinusites et otites aiguës,
- pyélonéphrites aiguës sans uropathie,
- infections urinaires basses compliquées ou non à l'exception des prostatites,
- urétrite gonococcique masculine.

Chez l'enfant de plus de 6 mois :

- infections bronchiques et pulmonaires,
- otites moyennes aiguës, notamment récidivantes,
- pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours,
- infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans et en dehors des états infectieux sévères.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte, la posologie d'OROKEN est de 400 mg/j, en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, d'un comprimé dosé à 200 mg. *C.T.J. 3,47 euros*

Dans les urétrites gonococciques l'efficacité est obtenue avec une prise unique de deux comprimés à 200 mg.

Chez l'enfant au-dessus de 6 mois, la posologie d'OROKEN est de 8 mg/kg/j en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, soit 4 mg/kg et par prise.

Présentations préconisées en fonction de l'âge :

- 6 à 30 mois :

OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable. *C.T.J. 0,16 euros/kg.*

- 30 mois à 12 ans :

OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable. *C.T.J. 0,10 euros/kg.*

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

La dose prescrite par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant, sur le piston de la pipette graduée en kg. Elle se lit donc directement sur les graduations de la pipette. Ainsi, le poids indiqué correspond à la dose pour une prise.

Deux prises par jour sont nécessaires.

Par exemple, la graduation 10 kg correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 10 kg, et ce, deux fois par jour.

La présentation OROKEN 200 mg, comprimé est préconisée chez l'enfant de plus de 12 ans et chez l'adulte.

Chez le sujet âgé : lorsque la fonction rénale est normale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Chez l'insuffisant rénal : lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 20 ml/min, il n'est pas utile de modifier la posologie. Pour des valeurs inférieures, y compris chez les patients hémodialysés, la posologie de céfixime ne devra pas dépasser chez l'adulte, 200 mg/j en une administration et, chez l'enfant 4 mg/kg/j en une administration.

Chez l'insuffisant hépatique : il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

Mises en garde

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.

- La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
 - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillino-sensibles; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration,
 - l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter l'accident anaphylactique possible,
- les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances, peuvent être graves et parfois fatales.
- La survenue d'un épisode diarrhéique peut être symptomatique, de façon exceptionnelle, d'une colite pseudo-membraneuse, dont le diagnostic repose sur la coloscopie. Cet accident, rare avec les céphalosporines, impose l'arrêt immédiat du traitement et la mise en route d'une antibiothérapie spécifique appropriée (vancomycine). Dans ce cas, l'administration de produits favorisant la stase fécale doit absolument être évitée.

Précautions particulières d'emploi

- Chez les patients allergiques à d'autres bêta-lactamines, il faut tenir compte de la possibilité d'allergie croisée.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'adapter la dose quotidienne en fonction de la clairance de la créatinine (cf. Eléments de pharmacocinétique - Posologie et mode d'administration).
- Chez l'enfant de moins de 6 mois, à ce jour, en l'absence d'études spécifiques, il est recommandé de ne pas utiliser le céfixime.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée au cours des essais cliniques. En pharmacocinétique, il a été montré que l'association de 1 g de probénécide au céfixime entraînait une diminution de 25 % de la clairance totale du produit. Chez l'homme, l'association d'un anti-acide ne diminue pas l'absorption du céfixime.

Interactions avec les examens de laboratoire

- Réactions faussement positives lors de la recherche des cétones dans les urines (par méthode au nitroprussiate),
- Réactions faussement positives lors de la recherche d'une glycosurie (employer de préférence les méthodes de dosage utilisant la glucose-oxydase),
- Une fausse positivité du test de Coombs a été décrite au cours du traitement par les céphalosporines.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse : En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du céfixime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, bien que les données cliniques soient insuffisantes, les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique.

Allaitement : Il n'y a pas de données de passage dans le lait maternel du céfixime. Cependant, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

EFFETS INDESIRABLES

Il s'agit essentiellement de troubles digestifs :

- diarrhées,
- nausées, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales,
- comme avec d'autres bêta-lactamines, de très rares cas de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés.

Ont été également rapportés quelques rares cas de :

- céphalées, vertiges,
- manifestations hépato-biliaires : élévation modérée et transitoire des transaminases ASAT et ALAT et des phosphatases alcalines,
- manifestations rénales : faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie,
- manifestations hématologiques : thrombocytose, thrombocytopenie, leucopénie et hyperéosinophilie. Ce type de troubles est exceptionnel, réversible et le plus souvent de faible intensité,
- manifestations allergiques : éruption cutanée transitoire, fièvre, prurit.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. En cas d'ingestion de quantités importantes de céfixime, un traitement symptomatique sera initié, pouvant comporter un lavage gastrique. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permet pas d'éliminer le céfixime du plasma.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le céfixime est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération.

Comme les autres céphalosporines, le mécanisme d'action du céfixime repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

Le céfixime présente une activité bactéricide in vitro vis-à-vis de nombreux germes à Gram positif ou à Gram négatif.

Propriétés pharmacodynamiques

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 1 mg/l et R > 2 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

| Catégories | Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes) |
|--|---|
| ESPECES SENSIBLES Aérobies à Gram positif <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Aérobies à Gram négatif <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> Anaérobies <i>Fusobacterium</i> <i>Prevotella</i> | 30 – 70 % 5 – 15 % 0 – 20 % 10 – 20 % 30 – 70 % |
| ESPECES RESISTANTES Aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Entérocoques <i>Listeria</i> <i>Staphylococcus</i> Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> Anaérobies sauf <i>Prevotella</i> et <i>Fusobacterium</i> | |

Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques ont démontré la bioéquivalence des formes comprimé et granulé.

Chez l'adulte :

- Après administration par voie orale, en prise unique de 200 mg, les concentrations sériques maximales (Cmax) sont, en moyenne, de 3 µg/ml et sont atteintes (Tmax) en 3 à 4 heures environ. Après administration d'une dose de 400 mg, les concentrations sériques maximales sont plus élevées (3,4-5 µg/ml) mais de façon non proportionnelle à l'augmentation des doses.
- Après administrations répétées pendant 15 jours de doses de 400 mg/j en une ou deux administrations, les concentrations sériques et la biodisponibilité ne sont pas modifiées, traduisant ainsi l'absence d'accumulation du principe actif.
- La biodisponibilité du céfixime est d'environ 50 % à la dose de 200 mg. Elle n'est pas modifiée par la prise de repas. Le temps d'apparition des concentrations sériques maximales est toutefois retardé d'environ une heure.
- Le volume apparent de distribution est de l'ordre de 15 litres. Chez l'animal, le céfixime diffuse dans la grande majorité des tissus étudiés, à l'exception du cerveau. Chez l'homme, après des prises de 200 mg à 12 heures d'intervalle, les concentrations pulmonaires, 4 et 8 heures après la dernière prise, sont de l'ordre de 1 µg/g de tissu, ces concentrations étant supérieures aux CMI 90 % des germes sensibles, responsables des infections pulmonaires.
- L'élimination du céfixime se caractérise par une demi-vie (T1/2) comprise entre 3 et 4 heures (moyenne : 3,3 heures). Le produit est éliminé par voie rénale sous forme inchangée (16 à 20 % de la dose ingérée), l'élimination extra-rénale est essentiellement biliaire (25 %).

- Aucun métabolite, sérique ou urinaire, n'a pu être mis en évidence chez l'animal comme chez l'homme.
- Les caractéristiques pharmacocinétiques du céfixime sont très légèrement modifiées chez le sujet âgé. La faible augmentation des concentrations sériques maximales, de la biodisponibilité et la faible diminution de la quantité excrétée (15 à 25 %) n'imposent aucune réduction de posologie dans cette population.
- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations sériques maximales rend nécessaire une réduction de la posologie quotidienne de 400 à 200 mg/j.
- Chez l'insuffisant hépatique, l'élimination est ralentie (T1/2 = 6,4 heures), mais il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
- La fixation aux protéines sériques est de l'ordre de 70 % et se fait principalement sur l'albumine, indépendamment de la concentration (aux doses thérapeutiques).

Chez l'enfant :

- Les concentrations sériques obtenues après administration, en prise unique, de 4 mg/kg de céfixime (granulé) varient de 1,7 à 2,5 µg/ml.
- 5 heures après une prise de 4 mg/kg de céfixime, les concentrations dans les amygdales non fibreuses sont en moyenne de 0,6 à 0,8 µg/g pour une concentration sérique concomitante de 1,24 ± 0,94 µg/ml.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation : 2 ans.

Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 25°C.

Après ouverture, la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 10 jours.

PRESCRIPTION – DELIVRANCE

LISTE I

AMM : 331 311.3 (1988) OROKEN 200 mg comprimé (boîte de 8)

AMM : 335 898.9 (1993) OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml (flacon de 8 unités de prise pour 25 kg)

AMM : 335 899.5 (1993) OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml (flacon de 8 unités de prise pour 10 kg)

Mis sur le marché en 1989 (comprimé) et 1994 (flacons).

PRIX :

OROKEN 200 mg comprimés (boîte de 8) : *13,88 euros*

OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml (flacon de 8 unités de prise) : *10,48 euros*

OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml (flacon de 8 unités de prise) : *6,43 euros*

Remb. Séc. Soc (65 %). Agréé Collect.

EXPLOITANT

sanofi-aventis france

1-13, boulevard Romain Rolland - 75014 Paris

Tél : 01 57 63 23 23

Information médicale et pharmacovigilance : N° vert 0 800 394 000 - Fax : 01 57 62 06 62

DATE DE REVISION

Janvier 2005 / V22