# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 22/11/2013

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Céfixime trihydraté
Quantité correspondant à céfixime anhydre ..... 100 mg
Pour 5 ml de suspension reconstituée.
13,3 g = 40 ml de suspension reconstituée = 8 mesurettes graduées soit 8 unités de prises de 25 kg.
Excipients: rouge cochenille A (E124), saccharose.
5 ml de suspension OROKEN 100 mg/5 ml (soit 1 unité de prise pour 25 kg) contiennent 1,51 g de sucre environ.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Elles sont limitées, chez l'enfant de plus de 6 mois, aux infections dues aux germes définis comme sensibles, lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment:

- 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.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie et mode d'administration**

La posologie d'OROKEN chez l'enfant (au-dessus de 6 mois) est de 8 mg/kg/jour en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, soit 4 mg/kg et par prise.
La suspension buvable 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 l'emploi.

La dose 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 point 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.

| Présentations préconisées en fonction de l'âge | |
|---|---|
| 6 à 30 mois | OROKEN 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon<br>OROKEN 40 mg, granulé en sachet |
| 30 mois à 12 ans | OROKEN 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable en flacon<br>OROKEN 100 mg granulé en sachet |
| > 12 ans et adultes | OROKEN, comprimé à 200 mg |

- Chez l'insuffisant rénal
Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 20 ml/mn, il n'est pas utile de modifier la posologie. Pour des valeurs inférieures, y compris chez les patients hémodialyses, la posologie de céfixime ne devra pas dépasser 4 mg/kg/jour, en une administration.

- Chez l'insuffisant hépatique
Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

## 4.3. Contre-indications

Allergie connue au céfixime ou à un antibiotique du groupe des céphalosporines, ou à l'un des excipients.

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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.

- Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudo-membraneuse ont été signalés avec presque tous les produits antibactériens, y compris avec céfixime, avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant ou après l'administration de céfixime. L'arrêt du traitement par céfixime et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

- Des réactions cutanées sévères telles que Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ou des réactions cutanées bulleuses (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées chez des patients traités par céfixime (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent, céfixime doit être immédiatement arrêté.

- Exicipents à effet notoire:

  - Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

  - Ce médicament contient un agent colorant azoïque (4R rouge cochenille) et peut provoquer des réactions allergiques.

**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.

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments 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.

- Interaction avec les examens de laboratoire:
  - Réactions faussement positives lors de la recherche de 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 positivation du test de Coombs a été décrite au cours de 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.

## 4.6. 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 fœtotoxique.

### *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.

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

## 4.8. Effets indésirables

**Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Hyperéosinophilie, thrombocytose, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie et agranulocytose.

**Affections gastro-intestinales**

Douleurs abdominales, diarrhées (voir rubrique 4.4), nausées, vomissements, dyspepsie.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fièvre.

**Infections et infestations**

Colites pseudo-membraneuses.

**Affections du système immunitaire**

Éruption cutanée, prurit, rares cas de réactions anaphylactiques telles que urticaire ou angioedème.

**Investigations**

Élévation modérée et transitoire des transaminases ASAT et ALAT et des phosphatases alcalines. Faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

**Affections du système nerveux**

Céphalées, vertiges.

**Affections du rein et des voies urinaires**

Insuffisance rénale aiguë par néphrite interstitielle.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très rares cas d'éruptions bulleuses (érythème polymorphe, Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (voir rubrique 4.4).

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

## 4.9. 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.

# 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

**SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE**

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)** |
|---|---|
| **ESPÈCES SENSIBLES** | |
| **Aérobies à Gram positif** | |
| *Streptococcus* | |
| *Streptococcus pneumoniae* | 30 - 70 % |
| **Aérobies à Gram négatif** | |
| *Branhamella catarrhalis* | |
| *Citrobacter koseri* | |

| | |
|---|---|
| *Escherichia coli* | 5 - 15 % |
| *Haemophilus influenzae* | |
| *Klebsiella* | 0 - 20 % |
| *Neisseria gonorrhoeae* | |
| *Pasteurella* | |
| *Proteus mirabilis* | |
| *Proteus vulgaris* | |
| *Providencia* | |
| **Anaérobies** | |
| *Fusobacterium* | 10 - 20 % |
| *Prevotella* | 30 - 70 % |

| | |
|---|---|
| **ESPÈCES RÉSISTANTES** | |
| **Aérobies à Gram positif** | |
| *Corynebacterium diphtheriae* | |
| Entérocoques | |
| *Listeria* | |
| *Staphylococcus* | |
| **Aérobies à Gram négatif** | |
| *Acinetobacter* | |
| *Citrobacter freundii* | |
| *Pseudomonas* | |
| *Serratia* | |
| **Anaérobies** | |
| sauf *Prevotella* et *Fusobacterium* | |

## 5.2. 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 ($C_{max}$) sont, en moyenne, de 3 microgrammes/ml et sont atteintes ($T_{max}$) en 3 à 4 heures environ. Après administration d'une dose de 400 mg, les concentrations sériques maximales sont plus élevées (3,4-5 microgrammes/ml) mais de façon non proportionnelle à l'augmentation des doses.

- Après administrations répétées pendant 15 jours de doses de 400 mg/jour 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 C.M.I 90 % des germes sensibles, responsables des infections pulmonaires.

- L'élimination du céfixime se caractérise par une demi-vie (T½) 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 le. créatinine < 20 ml/mn), l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations sériques maximales rendent nécessaire une réduction de la posologie quotidienne de 400 à 200 mg/j.

- Chez l'insuffisant hépatique, l'élimination est ralentie (T½ = 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 microgrammes/ml.

- Cinq heures après une prise de 4 mg/kg de céfixime, les concentrations dans les amygdales non fibreuses sont en moyenne de C,6 à 0,8 µg/g pour une concentration sérique concomitante de 1,24 ± 0,94 µg/ml.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Gomme xanthane, rouge cochenille A (E124), arôme de fraise en poudre, benzoate de sodium, silice colloïdale anhydre, saccharose.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Après première ouverture, la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 10 jours.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

13,3 g en flacon (verre) avec mesurette graduée 5 ml (polyethylène)

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**SANOFI-AVENTIS FRANCE**
1-13 boulevard Romain Rolland
75014 PARIS

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 335 898-9: 13,3 g en flacon (verre) avec mesurette graduée 5 ml (polyethylène).

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.