

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

# ORELOX 100 mg, comprimé pelliculé ORELOX ENFANTS ET NOURRISSONS 40 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable

### DENOMINATION

ORELOX 100 mg comprimé pelliculé

ORELOX ENFANTS ET NOURRISSONS 40 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable

### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### • **Comprimé pelliculé :**

Cefpodoxime proxétilel : 130,45 mg par comprimé.

quantité correspondant à cefpodoxime : 100 mg par comprimé.

*Excipients : Noyau :* stéarate de magnésium, carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, lactose. *Pelliculage :* dioxyde de titane, talc, hypromellose.

#### • **Granulés pour suspension buvable :**

Cefpodoxime proxétilel : 10,43 mg par ml, 521,8 mg par flacon de 50 ml, 1043,6 mg par flacon de 100 ml. quantité correspondant à cefpodoxime : 8 mg par ml, 400 mg par flacon de 50 ml, 800 mg par flacon de 100 ml.

*Excipients :* carmellose calcique, chlorure de sodium, glutamate de sodium, aspartam (phénylalanine) : 4 mg/ml, oxyde de fer jaune, carmellose sodique, saccharose, acide citrique monohydraté, hydroxypropylcellulose, trioléate de sorbitane, talc, silice colloïdale anhydre, sorbate de potassium, lactose monohydraté. Arôme banane.

8,35 g de granulé correspondent à 50 ml de suspension reconstituée, soit 100 doses-graduation.

16,7 g de granulé correspondent à 100 ml de suspension reconstituée, soit 200 doses-graduation.

### FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Granulés pour suspension buvable

### DONNEES CLINIQUES

#### **Indications thérapeutiques :**

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du cefpodoxime.

Elles sont limitées au traitement des infections dues aux germes sensibles, et notamment :

#### **Comprimé pelliculé :**

**Chez l'adulte :**

- Angines documentées à streptocoque A  $\beta$ - hémolytique ;
- Sinusites aiguës ;
- Suppurations bronchiques aiguës des sujets à risque (notamment alcooliques, tabagiques, sujets de plus de 65 ans...) ;
- Exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque.
- Pneumopathies bactériennes en particulier chez les sujets à risque ;

### **Granulés pour suspension buvable :**

#### **Chez l'enfant :**

- Otites moyennes aiguës.
- Angines documentées à streptocoque A  $\beta$ - hémolytique ;
- Sinusites ;
- Infections respiratoires basses.

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

### **Posologie et mode d'administration :**

#### **Posologie**

##### **Comprimé pelliculé :**

- Chez l'adulte :

200 mg ou 400 mg par jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle, au cours du repas, soit :

- 2 x 200 mg par jour, soit 2 comprimés matin et soir dans les :

- sinusites aiguës ; dans les sinusites maxillaires aiguës, un traitement de 5 jours a démontré son efficacité.

- suppurations bronchiques aiguës des sujets à risque,

- exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque.

- pneumopathies bactériennes en particulier chez les sujets à risque,

C.T.J. : 4,13 €

- 2 x 100 mg par jour, soit 1 comprimé matin et soir dans les angines. La durée de traitement des angines est de 5 jours.

C.T.J. : 2,06 €

- Chez le sujet âgé :

Lorsque celui-ci présente une fonction rénale normale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

- Chez l'insuffisant rénal :

Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 40 ml/ min, il n'y a pas lieu de modifier la posologie.

Pour des valeurs inférieures à 40 ml/ min, la posologie journalière sera réduite de moitié et limitée à une seule prise quotidienne.

- Chez l'insuffisant hépatique :

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

##### **Granulés pour suspension buvable :**

- Enfants :

La posologie moyenne est de 8 mg/kg/jour répartis en 2 administrations à 12 heures d'intervalle.

La dose par prise est indiquée sur le manchon-réservoir de la cuillère-mesure, par les graduations correspondant au poids de l'enfant en kg (graduations de 5 à 25 kg). La dose par prise se lit donc directement. Ainsi, le point indiqué correspond à la dose pour une prise. Deux prises par jour sont nécessaires.  
Par exemple, la graduation n°12 correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 12 kg, et ce, deux fois par jour.

Au-delà de 25 kg (200 mg/j), le comprimé à 100 mg peut être utilisé.

**Durée du traitement :** La durée de traitement des angines est de 5 jours.

Il est recommandé d'administrer le produit au cours des repas.

C.T.J : 0,12 €/kg (flacon de 100 ml) ou 0,15 €/kg (flacon de 50 ml).

### **Mode d'administration :**

Avant la mise en suspension, la capsule contenant le déshydratant, située à l'intérieur du bouchon, doit être retirée et jetée. Le granulé contenu dans le flacon est mis en suspension par addition d'eau au moment de l'emploi jusqu'au trait de jauge. Le flacon doit être agité afin d'homogénéiser la suspension ainsi obtenue.

#### • **Chez l'insuffisant rénal :**

Lorsque les valeurs de la clairance à la créatinine ( $Cl_{cr}$ ) sont inférieures à 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, l'intervalle entre chaque administration doit être reconsidéré :

- $Cl_{cr}$  : 10-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> = une dose unitaire toutes les 24 heures,
- $Cl_{cr}$  < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> = une dose unitaire toutes les 48 heures,
- Sujets hémodialysés = une dose unitaire après chaque séance de dialyse.

#### • **Chez l'insuffisant hépatique :**

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

### **Contre-indications :**

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE :

- en cas d'allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.
- chez les enfants phénylcétonuriques compte tenu de la présence d'aspartam dans la formule (20 mg/ 5 ml) pour la forme **granulés pour suspension buvable**.

### **Mises en garde et précautions particulières 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 pénicillinosensibles : 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 bêta-lactamines, peuvent être graves et parfois fatales.
- La survenue d'un épisode diarrhéique peut être symptomatique, de façon exceptionnelle, d'une colite pseudomembraneuse 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.

#### **Comprimé pelliculé :**

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

#### **Granulés pour suspension buvable**

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

**Précautions d'emploi :**

- Chez les patients allergiques à d'autres bêtalactamines, 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. "Sujets à risque" et "Posologie").
- Comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, l'utilisation prolongée de cefpodoxime proxétil peut entraîner une sélection des germes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement.

**• Interactions avec les examens de laboratoire :**

Une positivité du test de Coombs a été décrite au cours du traitement par les céphalosporines. Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes à la glucose oxydase.

***Granulés pour suspension buvable :***

- Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 jours, en l'absence d'études précises.
- Ce médicament contient 66,55 mg de sodium par flacon de 50 ml et 133,10 mg par flacon de 100 ml. En tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé, strict.
- Ce médicament contient 2,17 mg de potassium pour une dose de 5 ml de suspension reconstituée : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hypokaliémiant.

**Interactions médicamenteuses et autres interactions :**

- **Alimentation** : Une étude a montré que, quelque soit la nature du repas, la biodisponibilité du cefpodoxime est augmentée lorsque le produit est administré au cours du repas.

- **Modification du pH gastrique** : augmentation du pH gastrique : les anti-H2 (ranitidine) et anti-acides (hydroxyde d'aluminium, bicarbonate de sodium) conduisent à une diminution de la biodisponibilité. En revanche, une diminution du pH gastrique (pentagastrine) provoque une augmentation de la biodisponibilité. Les conséquences cliniques restent à établir.

**• 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 :*****Comprimé pelliculé :*****Grossesse :**

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du cefpodoxime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré les données cliniques et animales insuffisantes.

**Allaitement :**

Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, 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 sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :**

Le cefpodoxime proxétil peut occasionner des sensations de vertiges. Les patients doivent être informés des risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

### **Effets indésirables :**

- Il s'agit essentiellement de troubles digestifs : diarrhées, vomissements, douleurs abdominales. Ont été également rapportés quelques rares cas de :
- Manifestations digestives : comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, de rares cas d'entérocolite avec diarrhée sanglante ont été rapportés ainsi que de rares cas de colites pseudomembraneuses,
- Manifestations hépato-biliaires : élévation modérée des transaminases ASAT et ALAT ;
- Manifestations allergiques : éruptions cutanées, prurit, urticaire, choc anaphylactique ;
- Manifestations cutanées : éruptions diverses, éruption bulleuse localisée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ;
- Céphalées ;
- Sensations de vertiges ;
- Manifestations hématologiques : thrombocytopénie, hyperéosinophilie, agranulocytose exceptionnelle.

### **Comprimé pelliculé :**

Il s'agit le plus souvent de nausées.

Ont été également rapportés quelques rares cas de :

- Manifestations allergiques : oedème de Quincke ;
- Manifestations hépato-biliaires : élévation modérée et transitoire des phosphatases alcalines ;
- Manifestations rénales : faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie ;
- Manifestations hématologiques : thrombocytose, leucopénie.

### **Granulés pour suspension buvable :**

Il s'agit le plus souvent de rash, oedème de Quincke.

Ont été également rapportés quelques rares cas d'augmentation modérée de la créatinine, de manifestations hématologiques : baisse de l'hémoglobine, neutropénie.

### **Surdosage :**

En l'absence de toute expérience à ce jour, le traitement symptomatique habituel sera initié.

En cas de surdosage et notamment chez l'insuffisant rénal, il y a un risque d'encéphalopathie réversible.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques :**

ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, CODE ATC : J01DA33.

(J : anti-infectieux)

Le cefpodoxime proxétil est un antibiotique semi-synthétique de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines orales de troisième génération, prodrogue du cefpodoxime. Après administration par voie orale, le cefpodoxime proxétil est absorbé en milieu intestinal et rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques en cefpodoxime, antibiotique bactéricide. Le mécanisme d'action du cefpodoxime repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes. Le cefpodoxime est stable vis-à-vis de nombreuses bêtalactamases.

**Spectre d'activité antibactérienne :**

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

$S \leq 1 \text{ mg/l}$  et  $R > 2 \text{ mg/l}$ .

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)
<b>ESPECES SENSIBLES</b> <b>• Aérobie à Gram positif :</b> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <b>• Aérobie à Gram négatif :</b> <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>	   20-60%          0-30%       29-38%
<b>• Anaérobies :</b> <i>Fusobacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	10-20% 30-70%
<b>ESPECES MODEREMENT SENSIBLES</b> (in vitro de sensibilité intermédiaire) <b>• Aérobie à Gram positif :</b> <i>Staphylococcus méti-S</i>	
<b>ESPECES RESISTANTES</b> <b>• Aérobie à Gram positif :</b> Entérocoques <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus méti-R*</i> <b>• Aérobie à Gram négatif :</b> <i>Acinetobacter</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <b>• Anaérobies :</b> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i>	

\*La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

## **Propriétés pharmacocinétiques :**

### **Chez l'adulte :**

#### **• Absorption :**

L'absorption du cefpodoxime proxétilel administré par voie orale au sujet à jeun, sous forme d'un comprimé correspondant à 100 mg de cefpodoxime, est de 40 à 50 %.

Celle-ci est augmentée par la prise d'aliments de sorte qu'il est recommandé que le produit soit administré au cours des repas.

#### **• Distribution :**

##### **• Concentrations plasmatiques :**

Après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg, les concentrations plasmatiques maximales de cefpodoxime (C<sub>max</sub>) sont de 1 mg/l à 1,2 mg/l. Après administration d'une dose de 200 mg, les concentrations plasmatiques maximales sont de 2,2 à 2,5 mg/l. Dans les deux cas (100 ou 200 mg), elles sont atteintes (T<sub>max</sub>) en 2 à 3 heures.

Les concentrations résiduelles à 12 heures sont respectivement de 0,08 mg/l et de 0,18 mg/l après administration de 100 et de 200 mg.

Après administration pendant 14,5 jours de 100 et 200 mg, 2 fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques du cefpodoxime ne sont pas modifiés, traduisant l'absence d'accumulation du principe actif.

• *Le volume de distribution du cefpodoxime* est de 30 - 35 l chez le sujet sain jeune (= 0,43 l/kg).

• *Fixation aux protéines plasmatiques :*

Le taux de fixation du cefpodoxime est de l'ordre de 40 % et se fait principalement sur l'albumine. Cette fixation est de type non saturable.

• *Diffusion humorale et tissulaire :*

- Le cefpodoxime a une bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire, la muqueuse bronchique, le liquide pleural, les amygdales, le liquide interstitiel.

- 4 à 7 heures après une prise unique de 100 mg, les concentrations amygdaliennes sont de 0,24 à 0,1 µg/g (20 à 25 % des concentrations plasmatiques).

- Après une prise unique de 200 mg de cefpodoxime, les concentrations dans le liquide interstitiel sont de 1,5 à 2,0 mg/l (80 % des concentrations plasmatiques).

- 3 à 12 heures après une prise unique de 200 mg de cefpodoxime, les concentrations dans le poumon sont de 0,6 à 0,2 µg/g ; dans la plèvre, elles sont de 0,6 à 0,8 mg/l.

- Dans la muqueuse bronchique, entre 1 et 4 heures après administration de 200 mg, les concentrations de cefpodoxime sont aux alentours de 1 µg/g (40 à 45 % des concentrations plasmatiques).

- Les concentrations mesurées sont supérieures aux CMI des micro-organismes sensibles.

#### **• Biotransformation et élimination :**

- Après absorption, le métabolite principal est le cefpodoxime, résultant de l'hydrolyse du cefpodoxime proxétilel ;

- Le cefpodoxime est très peu métabolisé ;

- Après absorption du cefpodoxime proxétilel, 80 % du cefpodoxime libéré sont éliminés sous forme inchangée dans les urines ;

- La demi-vie d'élimination du cefpodoxime est en moyenne de 2,4 heures.

#### **• Sujets à risque :**

- Les paramètres pharmacocinétiques du cefpodoxime sont très légèrement modifiés chez le sujet âgé à fonction rénale normale.

Toutefois, la faible augmentation des concentrations sériques maximales et de la demi-vie d'élimination, ne justifie aucune réduction de posologie dans ce type de population, sauf chez les sujets dont la clairance rénale est inférieure à 40 ml/min.

- En cas d'insuffisance rénale, correspondant à une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, l'augmentation de la demi-vie d'élimination plasmatique et des concentrations plasmatiques maximales conduit à réduire la dose de moitié, en l'administrant en une seule prise quotidienne.

- En cas d'insuffisance hépatique, les faibles modifications cinétiques observées ne justifient pas une adaptation spécifique de la posologie.

### **Chez l'enfant :**

Après administration par voie orale d'une dose unique de 5 mg/kg (200 mg maximum) exprimée en cefpodoxime, à des sujets âgés de 4 à 12 ans, les concentrations plasmatiques maximales de cefpodoxime (C<sub>max</sub>) sont en moyenne de 2,6 mg/l. Elles sont atteintes en 2 à 4 heures.

Chez les patients de moins de 2 ans lors d'une administration répétée de 5 mg/kg toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques moyennes, 2 heures après administration, sont comprises entre 2,7 mg/l (1 mois - 6 mois) et 2,0 mg/l (7 mois - 2 ans).

Chez les patients âgés de 1 mois à 12 ans après administration répétée de 5 mg/kg toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques résiduelles de cefpodoxime (C<sub>12h</sub>) à l'état d'équilibre sont comprises entre 0,2 à 0,3 mg/l (1 mois - 2 ans) et 0,1 mg/l (2 ans - 12 ans).

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Précautions particulières de conservation :**

A conserver à une température inférieure à 25°C.

Suspension buvable : Après première ouverture, la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 10 jours entre 2°C et 8°C.

## **PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX**

333 142.4 : 10 comprimés sous plaquette thermoformée (polyamide/ aluminium/ PVC) à 100 mg – 10,32 euros - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.

336 038.3 : flacon (verre) de 50 ml avec cuillère-mesure - 7,37 euros - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.

336 040.8 : flacon (verre) de 100 ml avec cuillère-mesure - 12,49 euros - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

## **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**

Mai 2008 / V1 (EEN mars 2009)