

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ORELOX 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cefpodoxime proxétil 130,45 mg

Quantité correspondant à cefpodoxime..... 100,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Elles sont limitées chez l'adulte au traitement des infections dues aux germes sensibles, et notamment :

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte

200 mg ou 400 mg par jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle, au cours d'un 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 broncho-pneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque,
- Pneumopathies bactériennes en particulier chez les sujets à risque.
- 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.

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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active (cefepodoxime) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En cas d'allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- 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 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.
- Affections hématologiques
Comme pour les autres antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, une neutropénie et plus rarement une agranulocytose peuvent se développer pendant le traitement avec cefepodoxime, notamment si le traitement est de longue durée. Dans ce cas, une surveillance hématologique doit être envisagée.
- Eruptions bulleuses
Comme pour les autres céphalosporines, des cas d'éruptions bulleuses (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été rapportés. Si une atteinte de la peau et/ou des muqueuses survient, les patients doivent immédiatement contacter leur médecin, et ce, avant de continuer le traitement.
- Surinfection
Comme pour les autres antibiotiques, l'administration de cefepodoxime, notamment si le traitement est de longue durée, peut entraîner une croissance excessive des micro-organismes non sensibles. Des évaluations régulières de l'état du patient sont essentielles. Si une surinfection survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.
- Encéphalopathie
Les bêta-lactamines y compris le cefepodoxime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.
- Réactions indésirables cutanées sévères (SCARs)
Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs) de fréquence indéterminée, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées en association avec un traitement par cefepodoxime.
Les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de réactions cutanées.

En cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par cefpodoxime doit être immédiatement interrompu et un traitement alternatif doit être envisagé.

Si le patient développe une réaction grave telle que SJS, NET, DRESS ou PEAG associé à l'utilisation de cefpodoxime, le traitement par cefpodoxime ne doit à aucun moment être repris chez ce patient.

Précautions 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 (voir rubriques 4.2 et 5.2 paragraphe « Sujets à risque »).
- Comme avec d'autres antibiotiques à large spectre, l'utilisation prolongée de cefpodoxime proxétel 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.

Excipients à effet notoire

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).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Alimentation

Une étude a montré que quelle que 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du cefpodoxime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des 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.

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

En cas de survenue d'effets indésirables tels que des vertiges ou une encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) (voir rubriques 4.4, 4.8, 4.9), le patient ne doit pas conduire ou utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences ont été définies en utilisant les critères suivants : très fréquent ($\geq 10\%$) ; fréquent ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) ; peu fréquent ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) ; rare ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) ; très rare ($< 0,01\%$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : neutropénie.

Rare : thrombocytose, leucopénie.

Fréquence indéterminée : agranulocytose, éosinophilie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : acouphènes.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : douleurs abdominales, diarrhée.

Fréquent : nausées, vomissements.

Peu fréquent : entérocolite.

Fréquence indéterminée : hématochézie, colite pseudomembraneuse, colite à *clostridium difficile*.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : malaise, asthénie.

Affections hépatobiliaires

Fréquent : élévation des ASAT (aspartate aminotransférase), élévation des ALAT (alanine aminotransférase), élévation des phosphatases alcalines.

Fréquence indéterminée : élévation de la bilirubine sanguine, atteinte hépatique, atteinte hépatique cholestatique.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions anaphylactiques, bronchospasme.

Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, oedème de Quincke.

Infections et infestations

Fréquence indéterminée : surinfection.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Fréquent : vertiges.

Fréquence indéterminée : paresthésie, convulsions.

Les bêta-lactamines y compris le cefpodoxime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie (qui peut inclure des convulsions, une confusion, des troubles de la conscience ou des mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash, prurit, urticaire.

Fréquence indéterminée : purpura, dermatite bulleuse, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : faible augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Fréquence indéterminée : des atteintes de la fonction rénale ont été rapportées avec des antibiotiques appartenant à la même classe thérapeutique que le cefpodoxime, notamment lorsqu'ils sont associés à des aminoglycosides et/ou des diurétiques puissants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Les bêta-lactamines y compris le cefpodoxime prédisposent le patient au risque d'encéphalopathie et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'atteinte de la fonction rénale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, code ATC : J01DD13.

(Céphalosporines de 3^{ème} génération)

Le cefpodoxime proxétile est un antibiotique semi-synthétique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines orales de troisième génération, prodrogue du cefpodoxime.

Après administration par voie orale, le cefpodoxime proxétile 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 bêta-lactamases

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)
<p><u>ESPÈCES SENSIBLES</u></p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>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></p> <p>Anaérobies <i>Fusobacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i></p>	<p>20 - 60 %</p> <p>0 - 30 %</p> <p>29 - 38 %</p> <p>10 - 20 %</p> <p>30 - 70 %</p>
<p><u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u> <i>(in vitro de sensibilité intermédiaire)</i></p> <p>Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus méti-S</i></p>	

Catégories	
<p><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></p> <p>Aérobies à Gram positif</p> <p><i>Entérocoques</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <p><i>Staphylococcus méti-R *</i></p> <p>Aérobies à Gram négatif</p> <p><i>Acinetobacter</i></p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Enterobacter</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Pseudomonas</i></p> <p><i>Serratia</i></p> <p>Anaérobies</p> <p><i>Bacteroides fragilis</i></p> <p><i>Clostridium</i></p> <p><i>Peptostreptococcus</i></p>	

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du cefpodoxime proxétel 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_{max}) 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_{max}) 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 mg et de 200 mg.
 - Après administration pendant 14,5 jours de 100 à 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 et le liquide interstitiel.
 - 4 à 7 heures après une prise unique de 100 mg, les concentrations amygdaliennes sont de 0,24 à 0,1 microgramme/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 microgramme/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 microgramme/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 proxétil.
- Le cefpodoxime est très peu métabolisé.
- Après absorption du cefpodoxime proxétil, 80 % du cefpodoxime libéré sont éliminés sous forme inchangé 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.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : stéarate de magnésium, carboxyméthylcellulose calcique, hydroxypropylcellulose, laurylsulfate de sodium, lactose.

Pelliculage : dioxyde de titane, talc, hydroxypropylméthylcellulose.

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été relevée lors des essais cliniques.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEOFARMA S.R.L.
VIA F.LLI CERVI, 8
27010 VALLE SALIMBENE (PV)
ITALIE

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

- 34009 333 142 4 8 : 10 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC).

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

Date de première autorisation : 2 août 1990

Date de dernier renouvellement : 2 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

5 novembre 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.