



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 31 mai 2000 (JO du 30 septembre 2000)

**OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé**  
**B/8 (CIP : 331 311-3)**

**OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable**  
**Flacon de 40 ml (CIP : 335 899-5)**

**OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable**  
**Flacon de 40 ml (CIP : 335 898-9)**

**Laboratoire AVENTIS**

céfixime

Liste I

Date de l'AMM :

OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé - 5 septembre 1988

OROKEN 40 mg/5 ml, 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable – 21 janvier 1993

Date des rectificatifs d' AMM :

OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé – 30 juillet 1990, 29 novembre 1990, 21 janvier 1993, 23 mars 1993, 3 novembre 1993, 10 mars 1997, 22 mars 2001, 28 janvier 2002, 10 juin 2003, 13 janvier 2005

OROKEN 40 mg/5 ml, 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable – 23 mars 1993, 28 janvier 1997, 22 mars 2001, 10 juin 2003, 13 janvier 2005

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

céfixime

### 1.2. Indications

#### **OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé**

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

- 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.

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

#### **OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable**

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

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 en dehors des états infectieux sévères.

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

### 1.3. Posologie

#### **OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé**

Chez l'adulte, la posologie d'OROKEN est de 400 mg/j, en deux administrations, à 12 heures d'intervalle, d'1 comprimé dosé à 200 mg.

Dans les urétrites gonococciques, l'efficacité est obtenue avec une prise unique de 2 comprimés à 200 mg.

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.

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

**OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable**

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

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.

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.

Présentations préconisées en fonction de l'âge :

- 6 à 30 mois : OROKEN NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
- 30 mois à 12 ans : OROKEN ENFANTS 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
- supérieur à 12 ans et adultes : OROKEN 200 mg, comprimés

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'enfant 4 mg/kg/j en une administration.

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

<b>2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION</b>
---

**OROKEN 200 mg, comprimé pelliculé**

Avis de la Commission du 10 mai 1989

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 1<sup>er</sup> avril 1992

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 23 mars 2000 - réévaluation

Service médical rendu : important

**OROKEN 40 mg/5 ml, 100 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable**

Avis de la Commission du 7 avril 1993

Il s'agit d'un complément de gamme adapté à l'enfant.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 3 février 1999

Inscription dans les extensions d'indication :

- *Pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours*
- *Infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans en dehors des états infectieux sévères.*

Les spécialités OROKEN apportent une amélioration du service médical rendu modeste, de niveau III, dans la stratégie du traitement des pyélonéphrites aiguës en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours.

Dans les infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans et en dehors des états infectieux sévères, les spécialités OROKEN n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles indications thérapeutiques et aux posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 2 février 2000

La Commission est dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 23 mars 2000 - réévaluation

Service médical rendu : important

<b>3 MEDICAMENTS COMPARABLES</b>
----------------------------------

**3.1. Classement ATC 2005**

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J01	Antibactériens à usage systémique
J01D	Autres bêta-lactamines
J01DA	Céphalosporines et apparentés
J01DA23	céfixime

**3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Médicaments de comparaison :

Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération administrées par voie orale :

- ORELOX 100 mg (cefepodoxime), comprimé pelliculé
- ORELOX 40 mg/5 ml (cefepodoxime), granulés pour suspension buvable
- TAKETIAM 200 mg (cefotiam hexétil), comprimé pelliculé
- TEXODIL 200 mg (cefotiam hexétil), comprimé pelliculé

**3.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Tous les antibiotiques ayant les mêmes indications thérapeutiques.

#### 4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par la firme.

#### 5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel 2004), les spécialités OROKEN ont fait l'objet de 878 000 prescriptions.

Les spécialités OROKEN 40 mg/5 ml et 100 mg/5 ml ont été prescrites dans :

- 86% des cas dans des infections respiratoires et ORL (22% pour les infections respiratoires basses, 40% pour les otites, 17% pour les angines, indication hors AMM)
- 7% des cas dans des infections urinaires.

La spécialité OROKEN 200 mg a été prescrite à une posologie journalière moyenne de 2 comprimés dans :

- 36% des cas dans des infections respiratoires basses
- 63% des cas dans des infections ORL
- 28% des cas dans des infections urinaires.

#### 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

##### 6.1. Service médical rendu

##### Indications dans lesquelles le service médical rendu est important :

- **Infections urinaires**

Les infections urinaires peuvent conduire à des récives et altérer la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

- **urétrites gonococciques (OROKEN 200 mg)**

Les urétrites non compliquées doivent être recherchées chez l'homme devant tout signe clinique évocateur d'une infection génitale basse (urétrite avec écoulement urétral, dysurie, brûlures mictionnelles).

OROKEN 200 mg entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

##### Indications dans lesquelles le service médical rendu est insuffisant :

- **Surinfections des bronchites aiguës :**

Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.

Le service médical rendu est insuffisant.

- **pneumonies communautaires**

Compte tenu des comorbidités et des facteurs de mortalité associés, les pneumonies communautaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Selon les recommandations de l'AFSSaPS 2005, ces spécialités n'ont pas de place dans la prise en charge des pneumonies.

En effet, les C2G et les C3G orales actives *in vitro* sur *S. pneumoniae* sensible à la pénicilline, ne sont pas recommandées, en raison de propriétés pharmacocinétiques insuffisantes (absorption digestive faible entraînant des concentrations plasmatiques faibles avec des posologies que l'on ne peut augmenter pour des problèmes de tolérance).

Les céphalosporines par voie orale sont par ailleurs inefficaces sur les souches résistantes à la pénicilline.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est insuffisant.

- **exacerbations aiguës des bronchites chroniques**

Selon les recommandations de l'AFSSaPS (octobre 2005), le céfixime n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des exacerbations aiguës des bronchites chroniques.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est insuffisant.

- **sinusites aiguës**

Selon les recommandations de l'AFSSaPS (octobre 2005), le céfixime n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des sinusites aiguës.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est insuffisant.

- **Otites**

Selon les recommandations de l'AFSSaPS (octobre 2005), le céfixime n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des otites.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est insuffisant.

## **Conclusion**

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans les indications thérapeutiques suivantes :

- Infections urinaires
- uréthrites gonococciques (OROKEN 200 mg)

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans les indications thérapeutiques suivantes :

- Surinfections des bronchites aiguës :
- pneumonies communautaires
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques
- sinusites aiguës
- Otites

## 6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

### • Infections urinaires

En cas de cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans, Il est recommandé d'utiliser une antibiothérapie soit en monodose (dose unique de ciprofloxacine, péfloxacin, ofloxacine, fosfomycine-trométamol) soit en traitement unique (3 à 5 jours selon les molécules : loméfloxacin, norfloxacine).

Les infections urinaires basses compliquées nécessitent la réalisation d'exams d'exploration complémentaire ainsi qu'un examen cytobactériologique urinaire. Elles relèvent d'un traitement antibiotique initial de 10 jours qui sera revu en cas d'échec (antibiothérapie de 2 à 4 semaines).

Dans le traitement de la pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité, la ciprofloxacine peut être utilisée en première intention au même titre que les autres fluoroquinolones ou que les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. En cas de complications, l'antibiothérapie associe un aminoside et une bêta-lactamine ou une fluoroquinolone.

Chez l'enfant, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération sont utilisées en relais d'une antibiothérapie parentérale d'au moins 4 jours en cas de pyélonéphrites aiguës et dans les infections urinaires basses chez l'enfant de plus de 3 ans en dehors des états infectieux sévères.

### • Urétrites gonococciques <sup>1</sup>

Les traitements probabilistes des urétrites sont des traitements monodose qui doivent être mis en œuvre aussitôt après un prélèvement bactériologique.

La stratégie antibiotique doit être dirigée contre *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*, les deux bactéries les plus fréquemment en cause.

Le schéma suivant est recommandé :

- Traitement anti-gonococcique
  - 1<sup>ère</sup> intention : ceftriaxone : 250 à 500 mg en une seule injection (IM ou IV)
  - 2<sup>ème</sup> intention : céfixime : 400 mg en une prise orale unique.
- Associé au traitement anti-*Chlamydia*
  - Azithromycine : 1 g en monodose

## 6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM à l'exception de :

- surinfections des bronchites aiguës
- pneumonies communautaires
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques
- sinusites aiguës
- otites
- 

6.3.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%

---

<sup>1</sup> Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées – AFSSaPS Septembre 2005