ANSM - Mis à jour le : 28/02/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amoxicilline .....100,00 mg

Sous forme d'amoxicilline trihydratée

Acide clavulanique .....12,50 mg

Sous forme de clavulanate de potassium

Pour 1 ml de suspension reconstituée.

Un flacon de 14 g de poudre correspond à 60 ml de suspension buvable reconstituée, soit 224 doses-graduations (1 dose = 1 kg).

Excipients à effet notoire : Glucose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
- otite moyenne aiguë,
- exacerbations aiguës de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,

- pyélonéphrite,

- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,

- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses sont exprimées en quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel.

La dose d'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

- les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4),

- la sévérité et le foyer de l'infection,

- l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

L'utilisation d'autres formulations d'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et - ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Pour l'enfant 40 kg, cette formulation d'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS fournit une dose quotidienne maximale de 1600-3000 mg d'amoxicilline/200-400 mg d'acide clavulanique, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation d'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex., ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical (voir rubrique 4.4 sur le traitement prolongé).

Adultes et enfants ≥ 40 kg doivent être traités avec les formulations utilisées chez l'adulte.

Enfants 40 kg

Chez l'enfant, utiliser AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS en comprimé, suspension ou sachet pédiatrique.

Dose recommandée :

- de 40 mg/5 mg/kg/jour à 80 mg/10 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/375 mg par jour) en trois prises, selon la sévérité de l'infection.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n’est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n’est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, l’utilisation de formulations d'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 8/1 n’est pas recommandée, car aucune recommandation d’adaptation posologique n’est disponible.

Patients insuffisants hépatiques

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d’administration

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS est destiné à une administration orale.

AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA doit être administré au cours d’un repas , afin de réduire au maximum le risque d’intolérance gastro-intestinale.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale selon le RCP de la formulation IV et poursuivi avec une formulation pour administration orale.

Dès addition d'eau et entre chaque utilisation, conserver le flacon au réfrigérateur.

Bien agiter le flacon avant chaque utilisation.

L'administration se fait avec la seringue pour administration orale graduée en kg de poids corporel.

Ne donnez pas AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA à votre enfant pendant plus de 2 semaines. Si les symptômes de votre enfant persistent, consultez de nouveau un médecin.

La dose par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant, sur le piston de la seringue pour administration orale graduée en kg. La dose se lit donc directement sur les graduations de la seringue pour administration orale. Ainsi, le poids indiqué correspond à la dose pour une prise. Trois prises par jour sont nécessaires.

Par exemple, pour un enfant de 20 kg, il faut lui administrer par prise une seringue de 15 kg puis une autre de 5 kg pour que la dose qui lui soit administrée corresponde à son poids, et ce trois fois par jour.

Pour la première utilisation

1. Remplir d'eau non gazeuse jusqu'au niveau de remplissage indiqué par la pointe de la flèche sur l’étiquette. Bien agiter pour obtenir un liquide homogène, laisser la mousse se disperser, puis compléter à nouveau par de l'eau jusqu'au niveau indiqué par la pointe de la flèche, si nécessaire.
2. Introduire la seringue pour administration orale dans le flacon.
3. Tirer sur le piston jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant. Lire le poids en kg au niveau du col.
4. Sortir la seringue pour administration orale du flacon. Attention : ne pas tirer sur le piston.
5. Administrer le médicament directement dans la bouche de l'enfant ou à l'aide d'une cuillère.
6. Après chaque utilisation, bien rincer à l'eau la seringue pour administration orale. Bien refermer le flacon après chaque utilisation.
7. Remettre le flacon au réfrigérateur après chaque utilisation.

A chaque nouvelle utilisation

1. Bien agiter le flacon avant chaque nouvelle utilisation.
2. Répéter les opérations de 2 à 7 (voir ci-dessus).

Attention, cette seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pour administrer un autre médicament, la graduation de cette seringue pour administration orale étant spécifique à ce produit.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex., anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).

- Antécédent d'ictère/atteinte hépatique liés à l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales (dont des réactions anaphylactoïdes et des réactions indésirables cutanées sévères) ont été observées chez des patients traités par pénicillines. Les réactions d'hypersensibilité peuvent également évoluer vers un syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.8). La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. En cas de réaction allergique, le traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêté et un autre traitement approprié doit être instauré.

Le syndrome d'entérocolite induite par les médicaments (SEIM) a été rapporté principalement chez des enfants recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8). Le SEIM est une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (1 à 4 heures après l'utilisation du médicament) en l'absence de symptômes allergiques cutanés ou respiratoires. Les autres symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, des diarrhées, une hypotension ou une leucocytose avec neutrophilie. Des cas sévères ont été rapportés incluant une évolution vers un choc.

En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline seule, selon les recommandations officielles.

Cette présentation d'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés aient une sensibilité réduite ou soient résistants aux bêta-lactamines, sans médiation par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette formulation peut ne pas convenir pour traiter *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées (voir rubrique 4.8).

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette

pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.

L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par amoxicilline peut augmenter la probabilité de survenue de réactions cutanées allergiques.

L'utilisation prolongée d'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles.

La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques (voir rubrique 4.8).

Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens, y compris l'amoxicilline ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques.

De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (voir rubrique 4.2).

De très rares cas de cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës) ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie de l'amoxicilline. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs.

La présence d'acide clavulanique dans AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE TEVA 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de

l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.

Il a été rapporté une positivité du test d'épreuve immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non- *Aspergillus* ont été signalés lors du test de dosage immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

Excipients

Glucose

En raison de la présence de maltodextrine (glucose), les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 5 ml de solution reconstituée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Probénécide

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline.

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une co-administration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou de l'arrêt de l'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mycophénolate mofétil

Chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'éventualité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin la considère nécessaire.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement.

L'association amoxicilline-acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation d'AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe.

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 à 1/100)

Rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000)

Très rare (1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations

Candidose cutanéo-muqueuse	Fréquent

Développement excessif d’organismes non sensibles	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Leucopénie réversible (y compris neutropénie)	Rare
Thrombocytopénie	Rare
Agranulocytose réversible	Fréquence indéterminée
Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée
Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick[1]	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire[10]	
Œdème de Quincke	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Maladie sérique	Fréquence indéterminée
Vascularite d’hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Étourdissements	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Hyperactivité réversible	Fréquence indéterminée
Convulsions[2]	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Fréquent
Nausée[3]	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques[4]	Fréquence indéterminée
Glossophytie	Fréquence indéterminée
Colorations dentaires[11]	Fréquence indéterminée
Syndrome d'entérocolite induite par les médicaments	Fréquence indéterminée
Pancréatite aiguë	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
Élévations des taux d’ASAT et/ou d’ALAT[5]	Peu fréquent
Hépatite[6]	Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique[6]	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané[7]	
Éruption cutanée	Peu fréquent

Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Épidermolyse nécrosante suraiguë	Fréquence indéterminée
Dermatite bulleuse ou exfoliatrice	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)[9]	Fréquence indéterminée
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)	Fréquence indéterminée
Dermatose à IgA linéaire	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie[8] (incluant des lésions rénales aiguës)	Fréquence indéterminée

[1] Voir rubrique 4.4

[2] Voir rubrique 4.4

[3] Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Les manifestations gastro-intestinales peuvent être atténuées en prenant l'association amoxicilline/acide clavulanique au début d'un repas.

[4] Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4)

[5] Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue.

[6] Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4).

[7] En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4).

[8] Voir rubrique 4.9

[9] Voir rubrique 4.4

[10] Voir rubriques 4.3 et 4.4

[11] Les colorations dentaires superficielles ont été très rarement constatées chez des enfants.

Une bonne hygiène buccale aide à prévenir les colorations dentaires, car celles-ci peuvent généralement être éliminées au brossage.

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

Signes et symptômes de surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles.

Des cristalluries liées à l'amoxicilline, conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale, ont été observées (voir rubrique 4.4).

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées.

Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêta-lactamase, code ATC : J01CR02

Mécanisme d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semi synthétique (antibiotique de la famille des bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaires.

L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêta-lactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMI) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.

Mécanismes de résistance

Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique sont :

- Inactivation par les bêta-lactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D ;

- Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

Valeurs critiques

Les concentrations minimales critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Organisme	Valeurs critiques de sensibilité (?g/ml)	
	Sensible	Résistant
Haemophilus influenzae	? 2[1]	> 2[1]
Moraxella catarrhalis	? 1[1]	> 1[1]
Staphylococcus aureus	? 0,125[2,3,4]	> 0,125[2,3,4]
Enterococcus	? 4[1]	> 8[1]
Streptocoque des groupes A, B, C, G	? 0,25[2]	> 0,25[2]
Streptococcus pneumoniae	? 0,5[1,5]	> 1[1,5]
Entérobactéries	? 8[1,6]	> 8[6]
Entérobactéries associées aux infections des voies urinaires non compliquées	? 32[1,6]	> 32[6]
Anaérobies à Gram négatif[1]	? 4[1]	> 8[1]
Anaérobies à Gram positif[1]	? 4[1]	> 8[1]
Concentrations critiques indépendantes de l'espèce[1]	? 2[1]	> 8[1]

1 Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les essais de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.

2 Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de la benzylpénicilline.

3 La plupart des staphylocoques sont des producteurs de pénicillinase, ce qui les rend résistants à la benzylpénicilline, la phénoxyméthylpénicilline, l'ampicilline, l'amoxicilline, la pipéracilline et la ticarcilline. Lorsque le test aux staphylocoques est sensible à la benzylpénicilline et à la céfoxitine, ils peuvent être rapportés comme sensibles aux molécules ci-dessus. Cependant, l'efficacité des formulations orales, en particulier la phénoxyméthylpénicilline, est incertaine. Les isolats testés comme résistants à la benzylpénicilline mais sensibles à la céfoxitine sont sensibles aux associations d'inhibiteurs de ?-lactamase, aux isoxazolylpénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline), à la nafcilline et à de nombreuses céphalosporines. À l'exception de la ceftaroline et du ceftobiprole, les isolats résistants à la céfoxitine sont résistants à toutes les bêta-lactamines.

4 Les S. saprophyticus sensibles à l'ampicilline sont mecA-négatifs et sont sensibles à l'ampicilline, l'amoxicilline et la pipéracilline (sans ou avec un inhibiteur de bêta-lactamase).

5 Le test de dépistage sur disque d'oxacilline chargé à 1 unité doit être utilisé pour exclure les mécanismes de résistance aux bêta-lactamines. Lorsque le dépistage est négatif (zone d'inhibition ? 20 mm), toutes les bêta-lactamines pour lesquelles les concentrations critiques cliniques sont disponibles, peuvent être rapportées comme sensibles sans autre test.

6 Les Entérobactéries de type sauvage sont classées comme sensibles aux aminopénicillines. Certains pays préfèrent classer les isolats de type sauvage d'E. coli et de P. mirabilis comme "Sensibles, forte exposition". Dans ce cas, utilisez la CMI critique S ? 0,5 mg/L et le diamètre critique de la zone d'inhibition correspondante S ? 50 mm.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces et il est souhaitable de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, en particulier pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est

souhaitable d’obtenir un avis spécialisé lorsque l’intérêt du médicament dans certains types d’infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Classes

Espèces habituellement sensibles

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)[£]

Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méthicilline)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae[1]

Streptococcus pyogenes et autres streptocoques bêta-hémolytiques

Groupe des *Streptococcus viridans*

Aérobies à Gram négatif

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae[2]

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaérobies

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Espèces ayant acquis une résistance potentiellement problématique

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium[$]

Aérobies à Gram négatif

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Espèces naturellement résistantes

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Autres

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

$ Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.

£ Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

1 Il est possible que cette formulation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (voir rubriques 4.2 et 4.4).

2 L'existence de certaines souches de sensibilité diminuée a été rapportée dans certains pays de l'Union Européenne avec une fréquence supérieure à 10%.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale.

L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est améliorée lorsque le médicament est pris en début de repas. Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70 %. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (Tmax) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude, dans laquelle l'association amoxicilline/acide clavulanique (poudre pour suspension buvable en sachet 1000 mg/125 mg, trois fois par jour) était administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± DS)					
Substances actives administrées	Dose (mg)	C_{max} (?g/ml)	T_{max}* (h)	$ASC_{(0-?)}$ (? g.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoxicilline					
AMX/AC 1000 mg/125 mg	1000	14,4 ±3,1	1,5 (0,75-2,0)	38,2 ± 8,0	1,1 ±0,2
Acide clavulanique					

AMX/AC 1000/125 mg	125	3,2 ±0,85	1,0 (0,75-1,0)	6,3 ±1,8	0,91 ±0,09

AMX – amoxicilline, AC – acide clavulanique
* Médiane (intervalle)

Les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique obtenues avec l'association amoxicilline/acide clavulanique sont similaires à celles obtenues après administration orale de doses équivalentes d'amoxicilline ou d'acide clavulanique seuls.

Distribution

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines.

Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été détectés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament, pour l'un ou l'autre constituant.

L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique sont également trouvées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Il a été montré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'association amoxicilline/acide clavulanique possède une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/h chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration de comprimés uniques d'amoxicilline/acide clavulanique 250 mg/125 mg ou 500 mg/125 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85 % pour l'amoxicilline et de 27 à 60 % pour l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la majeure partie du médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline, mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique (voir rubrique 4.5).

Age

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux fois par jour en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale. En raison d'une probabilité accrue de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés, il convient de sélectionner la dose avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Sexe

Après administration orale d'amoxicilline/acide clavulanique à des hommes et des femmes sains, le sexe n'a pas d'incidence significative sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline ni de l'acide clavulanique.

Patients insuffisants rénaux

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Une réduction plus prononcée de la clairance du médicament est observée pour l'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique, car une proportion supérieure d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit donc être sélectionnée de manière à éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant une concentration adéquate d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Patients insuffisants hépatiques

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.

Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'association amoxicilline/acide clavulanique ou ses constituants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hypromellose (E464), silice précipitée anhydre, silice colloïdale anhydre, gomme xanthane, acésulfame potassique, Gesweet (saccharine sodique, gluconate de sodium, glucono delta lactone), arôme caramel/tropical (contient notamment du maltodextrine).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution : 2 ans.

Après reconstitution : la suspension se conserve au maximum 7 jours à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C. Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 g de poudre en flacon (verre brun de type III) de 90 ml correspondant à 60 ml de suspension buvable reconstituée fermé par un bouchon à vis (Polyéthylène/Polypropylène) avec une capsule d'étanchéité (aluminium) et avec une seringue pour administration orale (PEBD/Polystyrène) de 6 ml graduée en kg.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

FRANCE

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

- 34009 367 320 2 5 : 14 g de poudre en flacon (verre brun) + seringue pour administration orale (PEBD/Polystyrène). Boîte de 1.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I