

RESUME DES CARACTERISTIQUE DES PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AmoclaneEurogenerics 875 mg/125 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient d'amoxicilline trihydratée, équivalent à 875 mg d'amoxicilline et du potassium clavulanique équivalent à 125 mg d'acide clavulanique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de 22 mm sur 10 mm, de forme oblongue avec une barre de cassure.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'amoxicilline/acide clavulanique 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 manière adéquate)
- Otite moyenne aiguë
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique (diagnostiquées de manière adéquate)
- Pneumonie communautaire
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite
- Infections osseuses et articulaires, 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 partout en termes de teneur en amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées en termes d'un composant individuel.

La dose d'AmoclaneEurogenerics choisie pour traiter une infection individuelle doit prendre en compte:

- Les pathogènes attendus et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4)
- La sévérité et la localisation de l'infection

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

L'utilisation d'autres présentations d'amoxicilline/acide clavulanique (par ex. celles procurant des doses plus élevées d'amoxicilline et/ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Pour les adultes et les enfants pesant ≥ 40 kg, AmoclaneEurogenerics 875 mg/125 mg fournit une dose journalière totale de 1750 mg d'amoxicilline/250 mg d'acide clavulanique pour une posologie d'un comprimé deux fois par jour et 2625 mg d'amoxicilline/375 mg d'acide clavulanique pour une posologie d'un comprimé trois fois par jour, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Pour les enfants pesant < 40 kg, cette formulation d'AmoclaneEurogenerics fournit une dose journalière maximale de 1000-2800 mg d'amoxicilline/143-400 mg d'acide clavulanique, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si on considère qu'une dose journalière supérieure d'amoxicilline est nécessaire, il est recommandé de choisir une autre préparation d'amoxicilline/acide clavulanique afin d'éviter l'administration de doses journalières inutilement élevées d'acide clavulanique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

La durée du traitement doit être déterminée par la réponse du patient. Certaines infections (par ex. l'ostéomyélite) imposent de plus longues périodes de traitement. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical (voir rubrique 4.4 concernant le traitement prolongé).

Adultes et enfants pesant ≥ 40 kg

Posologie recommandée:

- posologie standard: (pour toutes les indications) un comprimé de 875 mg/125 mg deux fois par jour;
- posologie plus élevée (en particulier pour les infections telles que otite moyenne, sinusite, infections des voies respiratoires inférieures et infections des voies urinaires): un comprimé de 875 mg/125 mg trois fois par jour.

Enfants pesant < 40 kg

Les enfants peuvent être traités avec amoxicilline/acide clavulanique comprimés, suspension ou sachets pédiatriques.

Posologie recommandée:

- 25 mg/3,6 mg/kg/jour jusqu'à 45 mg/6,4 mg/kg/jour en deux prises séparées;
- une posologie allant jusqu'à 70 mg/10 mg/kg/jour en deux prises séparées peut être envisagée pour certaines infections (telles que otite moyenne, sinusite et infections des voies respiratoires inférieures).

Etant donné que les comprimés ne peuvent pas être coupés, les enfants pesant moins de 25 kg ne doivent pas être traités par AmoclaneEurogenerics comprimés.

Le tableau ci-dessous présente la dose reçue (mg/kg poids corporel) par les enfants pesant entre 25 et 40 kg lors de l'administration d'un seul comprimé de 875/125 mg.

Poids (kg)	40	35	30	25	Dose unique recommandée [mg/kg] (voir ci-dessus)
Amoxicilline [mg/kg] par dose unique (1 comprimé pelliculé)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (jusqu'à 35)
Acide clavulanique [mg/kg] par dose unique (1 comprimé pelliculé)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (jusqu'à 5)

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les doses des formulations 7:1

d'amoxicilline/acide clavulanique supérieures à 45 mg/6,4 mg/kg par jour chez les enfants de moins de 2 ans.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les doses des formulations 7:1 d'amoxicilline/acide clavulanique chez les enfants de moins de 2 mois. Aucune recommandation posologique ne peut dès lors être formulée pour cette population.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

Chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, l'utilisation de formulations 7:1 d'amoxicilline/acide clavulanique n'est pas recommandée étant donné qu'aucune recommandation concernant les ajustements posologiques n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

AmoclaneEurogenerics comprimés sont destinés à l'usage oral.

Prendre le médicament en début de repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale et d'améliorer l'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale conformément au RCP de la formulation IV d'amoxicilline/acide clavulanique et poursuivi avec une préparation orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à n'importe quelle pénicilline 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, le carbapénème ou le monobactame).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'instaurer un traitement par amoxicilline/acide clavulanique, il faut soigneusement s'enquérir des réactions d'hypersensibilité antérieures aux pénicillines, à l'acide clavulanique et aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des cas de réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement mortelles (dont des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables cutanées graves) ont été rapportés chez des patients traités par pénicilline. 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). Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les sujets présentant une histoire d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les sujets atopiques. S'il se produit une réaction allergique, le traitement par amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêté et un autre traitement approprié doit être instauré.

Le syndrome d'entéocolite induite par les médicaments (SEIM) a été rapporté principalement chez des enfants recevant de l'amoxicilline (voir rubrique 4.8). Le SEIM est une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (1 à 4 heures après la prise 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, selon les recommandations officielles.

Cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique n'est pas adaptée lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés aient une sensibilité réduite ou soient résistants aux bêtalactamines, sans médiation par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette présentation ne doit pas être utilisée pour traiter *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions peuvent se produire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou chez les patients recevant des doses élevées (voir rubrique 4.8).

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée si on suspecte une mononucléose infectieuse, la survenue d'une éruption morbilliforme ayant été associée à cette affection après l'utilisation d'amoxicilline.

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

Une utilisation prolongée peut occasionnellement induire une hyperprolifération de microorganismes non sensibles.

La survenue en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt d'amoxicilline/acide clavulanique et contre-indique toute administration ultérieure d'amoxicilline.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'altération de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2; 4.3 et 4.8).

Des événements hépatiques ont été principalement rapportés chez des hommes et des patients âgés, et peuvent être associés à un traitement prolongé. Ces événements ont été très rarement rapportés chez des enfants. 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 devenir apparents que plusieurs semaines après la fin du traitement. Ces effets sont habituellement réversibles. Les événements hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils se sont presque toujours produits chez des patients présentant une maladie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour pouvoir induire des effets hépatiques (voir rubrique 4.8).

On a rapporté une colite associée aux antibiotiques avec presque tous les antibactériens, et la sévérité de cette colite peut aller de légère à potentiellement létale (voir rubrique 4.8). Dès lors, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui consultent pour une diarrhée pendant ou après l'administration d'antibiotiques. Si une colite associée aux antibiotiques se produit, la combinaison amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêtée immédiatement, un médecin doit être consulté et un traitement approprié doit être instauré. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé d'évaluer périodiquement les fonctions organiques, notamment les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

De rares cas d'allongement du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant la combinaison amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation de la posologie des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité (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. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité (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 l'association amoxicilline/acide clavulanique 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 y a eu des rapports faisant état de résultats positifs lors de l'utilisation du test Platelia *Aspergillus* EIA des laboratoires Bio-Rad chez des patients recevant la combinaison amoxicilline/acide clavulanique qui se sont ultérieurement avérés ne pas présenter d'infection par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses n'appartenant pas à *Aspergillus* ont été signalées avec le test Platelia *Aspergillus* EIA des laboratoires Bio-Rad. Dès lors, les résultats de tests positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Amoclane Eurogenerics 875 mg/125 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux et les antibiotiques de la famille des pénicillines ont été largement utilisés en pratique sans que l'on ne signale d'interaction. Néanmoins, la littérature fait état de cas d'augmentation du rapport normalisé international chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine et auxquels on a prescrit une cure d'amoxicilline. Si une co-administration est nécessaire, le temps de prothrombine ou le rapport normalisé international doivent être soigneusement surveillés lors de l'addition ou du retrait d'amoxicilline. De plus, des ajustements de la dose des anticoagulants oraux peuvent s'avérer nécessaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate, induisant une augmentation potentielle de 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 se traduire par une augmentation et un allongement des taux sanguins de l'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique.

Mycophénolate mofetil

Chez des patients recevant du mycophénolate mofetil, une réduction d'approximativement 50 % de la concentration pré-dose du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée après commencement de la prise d'amoxicilline orale associée à de l'acide clavulanique. Il se peut que le changement du niveau pré-dose ne reflète pas exactement les changements de l'exposition globale au MPA.

Par conséquent, il ne sera normalement pas nécessaire de changer la dose de mycophénolate mofetil en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Il convient toutefois de soumettre le patient à une surveillance clinique étroite durant l'association et peu après le 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, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3.). Les données limitées concernant l'utilisation de la combinaison amoxicilline/acide clavulanique pendant la grossesse chez des femmes n'indiquent pas qu'il y ait un risque augmenté de malformations congénitales. Dans une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée de la membrane fœtale avant terme, on a signalé que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique peut être associé à une augmentation du risque d'entérococolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin ne la considère comme indispensable.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne sait rien des effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité). 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 et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, des effets indésirables peuvent se produire (par ex. réactions allergiques, étourdissements, convulsions), qui peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) médicamenteux les plus fréquemment rapportés sont de la diarrhée, des nausées et des vomissements.

Les EI identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de système d'organes.

Les terminologies suivantes ont été utilisées pour la classification de la fréquence des effets indésirables.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$ 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 cutanéomuqueuse	Fréquent
Surprolifération 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
Allongement du temps de saignement et du temps de prothrombine ¹	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire¹⁰	
Œdème angioneurotique	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Maladie du sérum	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	
Syndrome de Kounis	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Très fréquent
Nausées ³	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques ⁴	Fréquence indéterminée
Langue noire villosité	Fréquence indéterminée
Syndrome d'entérocolite induite par les médicaments	Fréquence indéterminée
Pancréatite aiguë	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
Augmentations de l'AST et/ou de l'ALT ⁵	Peu fréquent
Hépatite ⁶	Fréquence indéterminée

Ictère cholestatique ⁶	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané⁷	
Eruption cutanée	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème multiforme	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Nécrolyse épidermique toxique	Fréquence indéterminée
Dermatite bulleuse exfoliative	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. Si des réactions gastro-intestinales se manifestent, elles peuvent être atténuées en prenant l'association amoxicilline/acide clavulanique avec un repas. ⁴ Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4) ⁵ Une élévation modérée de l'AST et/ou de l'ALT a été notée chez des patients traités avec 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 Si une dermatite d'hypersensibilité se produit, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4). ⁸ Voir rubrique 4.9 ⁹ Voir rubrique 4.4 ¹⁰ Voir rubriques 4.4	

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:

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes d'un surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Une cristallurie à l'amoxicilline conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale a été observée (voir rubrique 4.4).

Des convulsions peuvent se produire chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou qui

reçoivent de fortes doses d'amoxicilline.

On a signalé que l'amoxicilline précipite dans les sondes vésicales, surtout après l'administration intraveineuse de doses importantes. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être assuré (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent faire l'objet d'un traitement symptomatique, en veillant à l'équilibre hydro-électrolytique.

La combinaison amoxicilline/acide clavulanique peut être éliminée de la circulation par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: combinaisons de pénicillines, y compris les inhibiteurs des bêtalactamases, code ATC: J01CR02.

Mécanisme d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique de la famille des bêtalactamines) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées sous le nom de protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse du peptidoglycane bactérien, qui est un constituant structurel faisant partie intégrante de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane entraîne un affaiblissement de la paroi cellulaire, habituellement suivi de la lyse et de la mort des cellules.

L'amoxicilline est sujette à la dégradation par les bêtalactamases produites par les bactéries résistantes, et dès lors, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes qui produisent ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêtalactamine structurellement apparentée aux pénicillines. Il inactive certaines bêtalactamases, empêchant ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique en monothérapie n'a pas d'effet antibactérien cliniquement utile.

Relation PK/PD

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

Mécanismes de résistance

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

- L'inactivation par les bêtalactamases bactériennes elles-mêmes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris les classes B, C et D.
- Une modification des PLP, qui réduisent l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

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

Valeurs critiques

Les valeurs critiques de CMI pour l'amoxicilline/acide clavulanique sont celles de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Micro-organisme	Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml)		
	Sensibles	Intermédiaires	Résistants

<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylocoques coagulase négative ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Entérobactéries ^{1,4}	-	-	> 8
Anaérobies à Gram négatif ¹	≤ 4	8	> 8
Anaérobies à Gram positif ¹	≤ 4	8	> 8
Valeurs critiques non liées à l'espèce ¹	≤ 2	4-8	> 8

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

² Les valeurs rapportées sont les concentrations d'oxacilline.

³ Les valeurs critiques reprises au tableau sont basées sur les valeurs critiques de l'ampicilline.

⁴ La valeur critique de résistance de R > 8 mg/l garantit que tous les isolats possédant des mécanismes de résistance sont signalés comme résistants.

⁵ Les valeurs critiques reprises au tableau sont basées sur les valeurs critiques de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et avec le temps pour des espèces sélectionnées, et une information locale sur la résistance est souhaitable, en particulier lorsqu'on traite des infections sévères. Il convient de demander au besoin un avis d'expert lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent peut être, du moins dans certaines infections, mise en doute.

<u>Espèces habituellement sensibles</u>
<u>Microorganismes aérobies à Gram positif</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline) [‡]
<i>Staphylocoques à coagulase négative</i> (sensibles à la méthicilline)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> et autres streptocoques bêta-hémolytiques
Groupe des <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganismes aérobies à Gram négatif</u>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microorganismes anaérobies</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<u>Espèces susceptibles de poser un problème de résistance acquise</u>
<u>Microorganismes aérobies à Gram positif</u>
<i>Enterococcus faecium</i> [§]

<u>Microorganismes aérobie à Gram négatif</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Organismes à résistance naturelle</u>
<u>Microorganismes aérobie à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Autres microorganismes</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance. [‡] Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à la combinaison amoxicilline/acide clavulanique. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> résistant à la pénicilline ne doit pas être traité avec cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubriques 4.2 et 4.4). ² On a rapporté des souches de sensibilité diminuée dans certains pays de l'UE 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. Les deux composants sont rapidement et bien absorbés après administration orale. L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est optimisée lorsque le médicament est pris au début d'un repas. Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70%. Les profils plasmatiques des deux composants sont similaires et le délai d'obtention du pic plasmatique (T_{max}) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude dans laquelle la combinaison amoxicilline/acide clavulanique (comprimés à 875 mg/125 mg, deux fois par jour) a été administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± ET)					
Substance(s) active(s) administrée(s)	Dose	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilline					
AMX/AC 875/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21

Acide clavulanique					
AMX/AC 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – amoxicilline, AC – acide clavulanique * Médiane (extrêmes)					

Les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique obtenues avec la combinaison 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 retrouvés 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 céphalo-rachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré de rétention tissulaire significative de matériel dérivé du médicament, pour l'un ou l'autre constituant. Comme la majorité des pénicillines, l'amoxicilline peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique peuvent également être détectées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

On a 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, en quantités pouvant atteindre 10 à 25% de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans l'urine et les fèces, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que pour l'acide clavulanique, il s'agit à la fois de mécanismes rénaux et non rénaux.

La combinaison amoxicilline/acide clavulanique a 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 premières heures qui suivent l'administration de comprimés uniques d'amoxicilline/acide clavulanique à 500 mg/125 mg ou 250 mg/125 mg. Diverses études ont permis de constater 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 qui suivent 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).

Âge

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire pour les enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans et pour les enfants plus âgés et les 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 administrations par jour en raison de l'immaturation de la voie d'élimination rénale. Comme les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, la prudence s'impose lors du choix de la dose et

il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Sexe

Après administration orale d'amoxicilline/acide clavulanique à des hommes et des femmes en bonne santé, le sexe n'a pas d'impact significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline ni de l'acide clavulanique.

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de la combinaison amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la réduction de la fonction rénale. La réduction de la clairance du médicament est plus marquée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, une proportion plus importante de l'amoxicilline étant excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, les doses doivent dès lors éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant des taux adéquats d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques, la posologie doit être établie avec prudence et la fonction hépatique doit être surveillée à intervalles réguliers.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'être humain sur la base des études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de toxicité sur la reproduction.

Les études de toxicité en administration répétée réalisées chez le chien avec la combinaison amoxicilline/acide clavulanique mettent en évidence une irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.

On n'a pas réalisé d'études de carcinogénicité avec l'amoxicilline/acide clavulanique ou ses composants..

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Cellulose microcristalline(E460)
Crospovidone Type A (E1202)
Croscarmellose sodique (E468)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage:

Copolymère de méthacrylate de butyle basique
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Des plaquettes d'OPA/Al/PVC/Al: 4, 5, 6, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 96, 100, 500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE569991

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

Date de première autorisation: 25/08/2020

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2025
Date de mise à jour du texte: 02/2025