

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Amoxiclav Sandoz 1000 mg/200 mg poudre pour solution pour injectable/pour perfusion

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1000 mg d'amoxicilline (sous forme de sel sodique) et 200 mg d'acide clavulanique (sous forme de sel potassique).

Excipient(s) à effet notoire

Le contenu en sodium de chaque flacon est de 2,7 mmol. Le contenu en potassium de chaque flacon est de 1,0 mmol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre cristalline, de couleur blanche ou quasi blanche.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Amoxiclav Sandoz est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- Infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge (telles que mastoïdites, infections péri-tonsillaires, épiglottites et sinusites, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères)
- Exacerbations aiguës de bronchites chroniques (correctement diagnostiquées)
- Pneumonies communautaires
- Cystites
- Pyélonéphrites
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulites, morsures d'animaux, abcès dentaires sévères évoluant en cellulite
- Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélites
- Infections intra-abdominales
- Infections des organes génitaux féminins.

Prophylaxie contre les infections associées à des interventions chirurgicales majeures chez les adultes, telles que celles impliquant :

- Le tractus gastro-intestinal
- La cavité pelvienne
- La tête et le cou
- La chirurgie des voies biliaires.

Il faudra tenir compte des recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tout au long de ce document, les doses sont exprimées en termes de teneur en amoxicilline/acide clavulanique, excepté lorsque les doses sont indiquées en termes de composant individuel.

Posologie

La dose d'Amoxiclav Sandoz que l'on choisit pour traiter une infection individuelle doit tenir compte :

- Des germes pathogènes présumés et de leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4)
- De la sévérité et du site de l'infection
- De l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient, comme indiqué ci-dessous.

L'utilisation d'autres présentations d'Amoxiclav Sandoz (p.ex. celles qui fournissent des doses plus élevées d'amoxicilline et/ou des rapports différents entre l'amoxicilline et l'acide clavulanique) doit être envisagée, le cas échéant (voir rubrique 4.4 et 5.1).

Cette poudre d'amoxicilline/acide clavulanique pour solution injectable ou pour perfusion fournit une dose quotidienne totale de 3000 mg d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée comme indiqué ci-dessous. Si on considère qu'une dose quotidienne plus élevée d'amoxicilline est nécessaire, il est recommandé de choisir une formulation intraveineuse alternative de Amoxiclav Sandoz afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique.

La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la réponse du patient. Certaines infections (p.ex. ostéomyélites) nécessitent des périodes de traitement plus longues. Le traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de 14 jours sans une nouvelle évaluation (voir rubrique 4.4 en ce qui concerne un traitement prolongé).

Il faut tenir compte des recommandations locales relatives aux fréquences d'administration appropriées pour l'amoxicilline/acide clavulanique.

Adultes et enfants \geq 40 kg

Pour le traitement d'infections, comme indiqué à la rubrique 4.1 : 1000 mg/ 200 mg toutes les 8 heures.

Pour la prophylaxie chirurgicale	<p>Pour des interventions durant moins de 1 heure, la dose recommandée est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg, administrée lors de l'induction de l'anesthésie (pour obtenir des doses de 2000mg /200 mg, utiliser une autre formulation IV de Amoxiclav Sandoz).</p> <p>Pour des interventions durant plus de 1 heure, la dose recommandée est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg, administrée lors de l'induction de l'anesthésie, avec jusqu'à 3 doses de 1000 mg/200 mg sur 24 heures.</p> <p>Des signes cliniques évidents d'infection au moment de l'opération nécessiteront un traitement intraveineux ou oral post-opératoire normal.</p>
----------------------------------	---

Population pédiatrique

Enfants < 40 kg

Doses recommandées :

- *Enfants âgés de 3 mois et plus* : 25 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures
- *Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg* : 25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.

Sujets âgés

Aucune adaptation des doses n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Les adaptations posologiques sont basées sur le taux maximal recommandé d'amoxicilline. Aucune adaptation des doses n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est supérieure à 30 ml/min.

Adultes et enfants \geq 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, puis 500 mg/100 mg deux fois par jour
CrCl < 10 ml /min	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, puis 500 mg/100 mg toutes les 24 heures
Hémodialyse	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, puis 500 mg/100 mg toutes les 24 heures, plus une dose de 500 mg/100 mg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées)

Enfants < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg par kg toutes les 24 heures

Hémodialyse	25 mg/5 mg par kg toutes les 24 heures, plus une dose de 12.5 mg/2.5 mg par kg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées).
-------------	--

Insuffisance hépatique

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du médicament, et surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Amoxiclav Sandoz est destiné à l'utilisation intraveineuse.

Amoxiclav Sandoz, 1000 mg/200 mg doit être administré soit par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 min directement dans une veine ou en perfusion de 30 à 40 min. Amoxiclav Sandoz ne convient pas pour une administration intramusculaire.

Chez l'enfant de moins de 3 mois, Amoxiclav Sandoz doit être administré en perfusion uniquement.

Le traitement par Amoxiclav Sandoz peut être débuté par une formulation intraveineuse et complété par une présentation oral appropriée, selon le patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, à une quelconque pénicilline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédent de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (p.ex. anaphylaxie) à un autre agent du groupe des bêta-lactamines (p.ex. une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).

Antécédent d'ictère/d'insuffisance hépatique lié(e) à l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'initier un traitement par amoxicilline/acide clavulanique, il faut rechercher soigneusement des réactions d'hypersensibilité précédentes aux pénicillines, aux céphalosporines ou aux autres agents du groupe des bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité sévères et occasionnellement fatales (dont des réactions anaphylactoïdes et des réactions cutanées graves) ont été rapportées 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). Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez des individus ayant un antécédent d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les individus atopiques. En cas de

réaction allergique, le traitement par amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêté et un traitement alternatif approprié doit être instauré.

Le syndrome d'entérococolite induite par les médicaments (SEIM) a été rapporté principalement chez des enfants recevant de l'amoxicilline/clavulanate (voir rubrique 4.8). Le SEIM est une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (1 à 4 heures après l'administration 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.

S'il est prouvé qu'une infection est due à un ou plusieurs germe(s) sensible(s) à l'amoxicilline, il faudra envisager de passer de l'amoxicilline/acide clavulanique à l'amoxicilline, conformément aux recommandations officielles.

Cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique peut ne pas convenir s'il y a un risque élevé que les germes pathogènes présumés aient développé une résistance aux agents du groupe des bêta-lactamines, qui n'est pas médiée par des bêta-lactamases susceptibles d'être inhibées par l'acide clavulanique. Comme aucune donnée spécifique sur le T>MIC n'est disponible et comme les données des présentations orales comparables sont insuffisantes, cette présentation (sans amoxicilline) peut ne pas convenir au traitement de *S.pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions peuvent survenir chez des patients souffrant d'insuffisance rénale ou chez ceux recevant des doses élevées (voir rubrique 4.8).

L'amoxicilline/acide clavulanique doit être évité si on suspecte une mononucléose infectieuse, étant donné que l'apparition d'une éruption morbilliforme a été associée à cette affection après l'utilisation d'amoxicilline.

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

L'utilisation prolongée peut occasionnellement entraîner la prolifération de germes non sensibles.

L'apparition, au début du traitement, d'un érythème généralisé accompagné de fièvre et de pustules peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt de l'amoxicilline/acide clavulanique et contre-indique toute administration ultérieure d'amoxicilline.

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

Des événements hépatiques ont été rapportés, essentiellement chez des hommes et des patients âgés, et ils peuvent être associés à un traitement prolongé. Ces événements ont été rapportés très rarement chez des enfants. Dans toutes les populations, les signes et symptômes surviennent habituellement pendant ou peu après le traitement mais, dans certains cas, il peut s'écouler plusieurs semaines entre l'arrêt du traitement et leur apparition. Ils sont habituellement réversibles. Les événements hépatiques peuvent être sévères et, dans des cas extrêmement rares, des décès ont été rapportés. Ceux-ci se sont presque toujours produits chez des patients souffrant de maladies sous-jacentes graves ou prenant des médicaments

concomitants connus pour leurs effets hépatiques potentiels (voir rubrique 4.8).

Une colite associée aux antibiotiques a été rapportée avec presque tous les agents antibactériens, y compris l'amoxicilline, et sa sévérité peut être variable, allant de bénigne à potentiellement mortelle (voir rubrique 4.8). Dès lors, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients souffrant de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de colite associée aux antibiotiques, l'amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêté immédiatement et il faut consulter un médecin, qui instaurera un traitement approprié. Les antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

L'évaluation périodique des fonctions des systèmes d'organes, y compris de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique, est recommandée en cas de traitement prolongé.

Un allongement du temps de prothrombine a été rapporté rarement chez des patients traités par amoxicilline/acide clavulanique. Un monitoring approprié doit être entrepris en cas de traitement concomitant par anticoagulants. Il peut être nécessaire d'adapter la dose des anticoagulants oraux pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la dose doit être adaptée en fonction du degré de l'insuffisance (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont le débit urinaire est réduit, on a observé très rarement une cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës), essentiellement en cas de traitement parentéral. Durant l'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir des apports hydriques et un débit urinaire adéquats, afin de réduire la possibilité d'une cristallurie due à l'amoxicilline. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il faut vérifier régulièrement la perméabilité de ces sondes (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Durant un traitement par amoxicilline, il faut utiliser des méthodes enzymatiques basées sur la glucose oxydase pour la recherche de glucose dans l'urine étant donné que des résultats faussement positifs peuvent survenir avec les méthodes non enzymatiques.

La présence d'acide clavulanique dans la préparation d'amoxicilline/acide clavulanique peut entraîner une liaison non spécifique de l'IgG et de l'albumine par les membranes des globules rouges, entraînant un test de Coombs faussement positif.

On a rapporté des résultats positifs avec le test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA chez des patients traités par amoxicilline/acide clavulanique, qui se sont avérés ultérieurement indemnes d'infection par *Aspergillus*. On a rapporté des réactions croisées avec les non-*Aspergillus* polysaccharides et polyfuranoses avec le test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Dès lors, les résultats de tests positifs obtenus chez des patients traités par amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

Amoxiclav Sandoz, 1000 mg/200 mg :

Ce médicament contient 62,9 mg (2,7 mmol) de sodium par flacon, soit l'équivalent de 3,145% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par flacon. Il faut en tenir compte chez les patients dont la fonction rénale est réduite et chez les patients suivant un régime

pauvre en potassium.

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

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux et les antibiotiques du groupe des pénicillines ont été largement utilisés en pratique, sans qu'on ait mentionné d'interaction. Cependant, dans la littérature, on trouve des cas d'augmentation de l'INR (*international normalised ratio*) chez des patients sous acénocoumarol ou sous warfarine, à qui on a prescrit une cure d'amoxicilline. Si l'administration concomitante est nécessaire, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être surveillés attentivement lors de l'instauration ou de l'arrêt de l'amoxicilline. En outre, des adaptations de la dose des anticoagulants oraux peuvent s'avérer nécessaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion du 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.

Mycophénolate mofétil

Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % de la concentration de la dose-test d'acide mycophénolique (AMP) – métabolite actif du mycophénolate mofétil – a été rapportée après le début de la prise du comprimé d'acide clavulanique et d'amoxicilline par voie orale. Une modification de la dose-test peut ne pas représenter fidèlement l'évolution de l'exposition globale à l'acide mycophénolique (AMP). Ainsi, un changement dans la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de l'échec de la greffe. Toutefois, il conviendra de surveiller étroitement les patients pendant l'association et peu de temps après la prise du traitement antibiotique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Des données limitées portant sur l'utilisation d'amoxicilline/acide clavulanique pendant la grossesse chez l'être humain n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales. Une seule étude, menée chez des femmes ayant eu une rupture prématurée de la poche des eaux, a montré que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique peut être associé à un risque accru d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation pendant la grossesse doit être évitée, sauf si le médecin l'estime essentielle.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'acide clavulanique chez les nourrissons allaités). Par conséquent, on peut observer des diarrhées et des infections fongiques des muqueuses chez les nourrissons allaités, de sorte que l'allaitement doit être arrêté. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'amoxicilline/acide clavulanique ne doit être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation du rapport risques/bénéfices 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 survenir (p.ex. réactions allergiques, vertiges, convulsions), lesquels peuvent influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et la pharmacovigilance avec l'amoxicilline/acide clavulanique, classés selon les données MedDRA des classes de systèmes d'organes, sont énumérés ci-dessous.

Les terminologies suivantes ont été utilisées pour classer la survenue 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 muco-cutanée	Fréquent
Prolifération de germes non sensibles	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Leucopénie réversible (incluant une 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 cardiaques	
Syndrome de Kounis	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire¹⁰	
Œdème angioneurotique	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée

Syndrome de type maladie sérique	Fréquence indéterminée
Vasculite d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Vertiges	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Convulsions ²	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	
Thrombophlébite ³	Rare
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Fréquent
Nausées	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques ⁴	Fréquence indéterminée
Syndrome d'entérocolite induite par les médicaments	Fréquence indéterminée
Pancréatite aiguë	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
Elévations des AST et/ou 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
Erythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Nécrolyse épidermique toxique	Fréquence indéterminée
Dermatite exfoliative bulleuse	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP) 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 Au site d'injection
- 4 Incluant colite pseudomembraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4)
- 5 Une élévation modérée des AST et/ou ALT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, mais on ne connaît pas la signification de ces constatations.
- 6 Ces événements ont été notés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4).
- 7 La survenue de toute forme de dermatite d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).
- 8 Voir rubrique 4.9
- 9 Voir rubrique 4.4
- 10 Voir rubriques 4.3 et 4.4

Déclaration d'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	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte postale 97 B-1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes de surdosage

Les symptômes gastro-intestinaux et les troubles de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent être manifestes. On a observé une cristallurie due à l'amoxicilline, entraînant dans certains cas une défaillance rénale (voir rubrique 4.4).

Des convulsions sont possibles chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou chez ceux recevant des doses élevées.

On a rapporté que l'amoxicilline précipite dans les sondes vésicales, principalement après l'administration intraveineuse de doses importantes. Il faut vérifier régulièrement la perméabilité des sondes (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent être traités de manière symptomatique, en prêtant attention à l'équilibre hydro-électrolytique.

L'amoxicilline/acide clavulanique peut être éliminé de la circulation par hémodialyse.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : associations de pénicillines, incluant des inhibiteurs des bêta-lactamases ; code ATC : J01CR02.

Mécanisme d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique bêta-lactamine) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent appelées « protéines liant les pénicillines » ou PBP) dans la voie de biosynthèse des peptidoglycans bactériens, un constituant structurel faisant partie intégrante de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycans entraîne l'affaiblissement de la paroi cellulaire, habituellement suivie de la lyse et de la mort cellulaires.

L'amoxicilline est susceptible d'être dégradée par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, et dès lors le spectre d'activité de l'amoxicilline seule n'inclut pas les germes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement apparentée aux pénicillines. Il inactive certaines bêta-lactamases, empêchant de ce fait l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique seul n'exerce pas d'effet antibactérien cliniquement utile.

Relation PC/PD

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme 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 bêta-lactamases bactériennes qui ne sont pas elles-mêmes inhibées par l'acide clavulanique, incluant les classes B, C et D.
- L'altération des PBP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien vis-à-vis de la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou des mécanismes de pompe à efflux peuvent provoquer la résistance bactérienne ou y contribuer, en particulier en ce qui concerne les bactéries Gram négatives.

Seuils

Les seuils de CMI pour l'amoxicilline/acide clavulanique sont ceux du European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Germe	Seuils de sensibilité ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant

<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylocoques coagulase négatifs 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
Entérobactériacées ^{1,4}	-	-	> 8
Anaérobies Gram négatifs ¹	≤ 4	8	> 8
Anaérobies Gram positifs ¹	≤ 4	8	> 8
Seuils non liés aux espèces ¹	≤ 2	4-8	> 8
<p>1 Les valeurs rapportées concernent les concentrations d'amoxicilline. Aux fins de détermination de la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.</p> <p>2 Les valeurs rapportées concernent les concentrations d'oxacilline.</p> <p>3 Les valeurs des seuils dans le tableau sont basées sur les seuils de l'ampicilline.</p> <p>4 Le seuil de résistance R>8 mg/l assure que tous les isolats ayant développé des mécanismes de résistance sont rapportés comme résistants.</p> <p>5 Les valeurs des seuils dans le tableau sont basées sur les seuils des benzylpénicillines.</p>			

La prévalence des résistances peut varier géographiquement et dans le temps pour des espèces sélectionnées et il est souhaitable de disposer d'informations locales sur les résistances, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Si nécessaire, on demandera l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale des résistances est telle que l'utilité de l'agent est discutable, au moins pour certains types d'infections.

Espèces habituellement sensibles
<u>Micro-organismes aérobies Gram positifs</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline) [†]
<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>Micro-organismes aérobies Gram négatifs</u>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae[§]
Pasteurella multocida

Micro-organismes anaérobies

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut constituer un problème

Micro-organismes aérobies Gram positifs

Enterococcus faecium [§]

Micro-organismes aérobies Gram négatifs

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Germes naturellement résistants

Micro-organismes aérobies Gram négatifs

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Autres micro-organismes

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme de résistance acquise.

£ Tous les staphylocoques méticillino-résistants sont résistants à l'amoxicilline/acide clavulanique.

§ Toutes les souches présentant une résistance à l'amoxicilline, qui n'est pas médiée par des bêta-lactamases, sont résistantes à l'amoxicilline/acide clavulanique.

1 Cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique peut ne pas

convenir pour le traitement des souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline (voir rubriques 4.2 et 4.4).
 2 Des souches présentant une sensibilité réduite ont été rapportées dans certains pays de l'UE, avec une fréquence supérieure à 10 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les résultats pharmacocinétiques issus des études dans lesquelles on a administré de l'amoxicilline/acide clavulanique à des groupes de volontaires en bonne santé, sous forme d'une injection intraveineuse en bolus de 500 mg/100 mg ou de 1000 mg/200 mg sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm DS) Injection intraveineuse en bolus					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Conc sérique pic moyenne (μ g/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Récupération urinaire (% , 0 to 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Acide clavulanique					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8
AMX – amoxicilline, CA – acide clavulanique					

Distribution

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines. Le volume de distribution apparent avoisine 0,3-0,4 l/kg pour l'amoxicilline et 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après une administration intraveineuse, on a trouvé tant de l'amoxicilline que de l'acide clavulanique dans la vésicule biliaire, les tissus abdominaux, la peau, le tissu adipeux, les tissus musculaires, les liquides synoviaux et péritonéaux, la bile et le pus. L'amoxicilline n'est pas correctement distribuée dans le liquide céphalo-rachidien.

D'après les études conduites sur animaux, il n'y a pas de preuves de rétention tissulaire significative d'une quelconque substance dérivée du médicament, pour aucun des deux composants. Comme la plupart 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).

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque, inactif, en quantités allant jusqu'à 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est abondamment métabolisé chez l'homme, et il est éliminé dans l'urine et les fèces ainsi que sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Elimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'élimination de l'acide clavulanique implique des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'amoxicilline/acide clavulanique a une demi-vie d'élimination moyenne d'une heure environ, et sa clairance totale moyenne atteint approximativement 25 l/h chez les sujets en bonne santé. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée au cours des 6 premières heures suivant l'administration d'une injection intraveineuse unique en bolus de 500/100 mg ou de 1000/200 mg. Plusieurs études ont trouvé que l'excrétion urinaire atteint 50-85 % pour l'amoxicilline et 27-60 % pour l'acide clavulanique au cours d'une période de 24 heures. En ce qui concerne 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 pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire chez les enfants âgés de 3 mois à 2 ans et chez les enfants plus âgés et les adultes. Chez les très jeunes enfants (incluant les nouveau-nés prématurés) au cours de la première semaine de vie, on ne dépassera pas une administration biquotidienne en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale.

Sujets âgés

Etant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faudra faire preuve de prudence lors du choix de la dose, et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement en fonction de la diminution de la fonction rénale. La réduction de la clairance du médicament est plus marquée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, une plus grande quantité d'amoxicilline étant excrétée *via* la voie rénale. Dès lors, en cas d'insuffisance rénale, les doses doivent éviter une accumulation excessive d'amoxicilline tout en maintenant des taux adéquats d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

On fera preuve de prudence lors de l'administration de ce médicament à des patients souffrant d'insuffisance hépatique, et la fonction hépatique sera surveillée à intervalles réguliers.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études 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 sur des chiens avec l'amoxicilline/acide clavulanique démontrent une irritation gastrique avec vomissements et une coloration de la langue.

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'amoxicilline/acide clavulanique ou ses composants.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités

Amoxiclav Sandoz ne doit pas être mélangé avec des solutions d'acides aminés, des émulsions lipidiques, du sang et des solutions de glucose.

Amoxiclav Sandoz est moins stable dans les perfusions contenant du dextrane ou du bicarbonate. La solution reconstituée ne doit dès lors pas être ajoutée à de telles perfusions, mais peut être injectée dans la tubulure de perfusion sur une période de trois à quatre minutes.

L'amoxicilline inactivant les aminosides, il faut éviter de les mélanger *in vitro*.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Solution reconstituée :

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 15 minutes pour la solution reconstituée pour injection, et pendant 60 minutes pour la solution reconstituée pour perfusion, si celles-ci sont conservées à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

D'un point de vue microbiologique, les solutions pour injection et perfusion devront être utilisées immédiatement, sauf dans le cas où la méthode de reconstitution exclut le risque de contamination microbienne. Si les solutions ne sont pas immédiatement utilisées, les délais et conditions de conservation relèveront de la responsabilité de l'utilisateur.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Conditions de conservation du médicament reconstitué :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon :

Flacons de 20 ml en verre incolore de type II, munis d'un bouchon en caoutchouc butyle halogéné et d'un opercule en aluminium ;

Présentations de 1, 5, 10, 20, 30, 50 et 100 flacons.

Flacon :

Flacons de 50 ml de verre incolore de type II, avec un bouchon en caoutchouc butyle halogéné et un capuchon amovible en aluminium

Présentation : 1, 5 et 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La reconstitution doit se faire dans des conditions d'asepsie. Avant l'administration, la solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle, à la recherche de matières particulières. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et dépourvue de particules. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Exclusivement à usage unique.

Préparation des injections intraveineuses :

Les flacons de 1000 mg/ 200 mg doivent être dilués avec 20 ml d'eau pour injections.

Flacon de	Eau pour injections	Volume après reconstitution*	Concentration après reconstitution *
1000 mg/200 mg	20 ml	20.25 ml	49.4/9.9 mg/ml

* Données basées sur des analyses de laboratoire.

Préparation des perfusions intraveineuses :

Les flacons de 1 000 mg/200 mg sont dilués avec 20 ml d'eau pour injection ou des liquides suivants : sérum physiologique, lactate de sodium 167 mmol/l, solution de Ringer, solution de Hartmann.

La reconstitution de la solution pour perfusion prête à l'emploi doit se faire en deux étapes afin de permettre la reconstitution du volume nécessaire de solution pour perfusion :

Le flacon de 1 000 mg/200 mg est d'abord reconstitué dans son flacon avec un des fluides intraveineux compatibles. Cette solution doit ensuite être transférée dans une poche pour perfusion adéquate, qui devra contenir le même liquide compatible pour la reconstitution, avec un volume de 50 ml ou jusqu'à 100 ml.

Des conditions aseptiques contrôlées et validées doivent être observées.

Les flacons de 1 000/200 mg sont dilués avec 50 ml d'eau pour solutions injectables ou avec l'un des liquides suivants : sérum physiologique, lactate de sodium 167 mmol/l, solution de Ringer, solution de Hartmann.

Si le produit est dissous dans de l'eau pour injection, comme spécifié, cette solution peut être mélangée avec les solvants suivants : eau pour injection, sérum physiologique, lactate de sodium 167 mmol/l, solution de Ringer, solution de Hartmann.

Flacon de	Eau pour solutions injectables	Volume après la reconstitution*	Concentration après la reconstitution*
1 000/200 mg	50 ml	50,15 ml	19,9/4,0 mg/ml

Les solutions pour perfusion intraveineuse doivent être administrées en totalité dans les 60 minutes qui suivent leur préparation.

Après dissolution dans de l'eau pour injection, une coloration rose transitoire peut apparaître ; la solution redeviendra rapidement limpide peu après. La solution reconstituée est une solution claire, de couleur paille, exempte de particules.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Amoxiclav Sandoz 1000 mg / 200 mg
BE : BE271196 – BE508720

LU : 2015020011

- 1*1 flacon (verre) 20 mL : 0778662
- 1*5 flacons (verre) 20 mL : 0778676
- 1*10 flacons (verre) 20 mL : 0778693
- 1*20 flacons (verre) 20 mL : 0778709
- 1*30 flacons (verre) 20 mL : 0778712
- 1*50 flacons (verre) 20 mL : 0778726
- 1*100 flacons (verre) 20 mL : 0778743

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/02/2005
Date de dernier renouvellement : 02/03/2010

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2024