

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Amoxicillin/Clavulanic Acid AB 500 mg/125 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg d'amoxicilline sous forme d'amoxicilline trihydratée et 125 mg d'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés d'Amoxicillin/Clavulanic Acid AB 500 mg/125 mg sont des comprimés pelliculés blancs, ovales, portant les inscriptions « A » sur une face et « 64 » sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Amoxicillin/Clavulanic Acid AB 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 (correctement diagnostiquée)
- Otite moyenne aiguë
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique (correctement diagnostiquée)
- Pneumonie communautaire (acquise en dehors du milieu hospitalier)
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures d'animaux, abcès dentaires sévères s'accompagnant d'une propagation de la cellulite
- Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.

Tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation adéquate des médicaments antibactériens.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Les doses sont exprimées en termes de teneur en amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles mentionnent spécifiquement un seul des deux composants.

La détermination de la dose d'amoxicilline/acide clavulanique pour traiter une infection déterminée doit tenir compte des éléments suivants:

- Les pathogènes prévisibles et leur sensibilité probable aux médicaments 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.

Si nécessaire, envisager l'utilisation d'autres présentations d'amoxicilline/acide clavulanique (p. ex. formulations contenant des doses plus élevées d'amoxicilline et/ou une proportion différente d'amoxicilline et d'acide clavulanique) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Pour les adultes et les enfants dont le poids est  $\geq 40$  kg, cette formulation d'amoxicilline/acide clavulanique fournit une dose quotidienne totale de 1 500 mg d'amoxicilline/375 mg d'acide clavulanique, si on l'administre selon les recommandations mentionnées ci-dessous. Pour les enfants dont le poids est  $< 40$  kg, cette formulation d'amoxicilline/acide clavulanique fournit une dose quotidienne maximale de 2 400 mg d'amoxicilline/600 mg d'acide clavulanique, si on l'administre selon les recommandations mentionnées ci-dessous. Si l'on estime qu'une dose quotidienne plus élevée d'amoxicilline est nécessaire, il est recommandé d'utiliser une autre préparation d'amoxicilline/acide clavulanique afin d'éviter l'administration de doses quotidiennes inutilement élevées d'acide clavulanique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Déterminer la durée du traitement en fonction de la réponse du patient. Certaines infections (p. ex. ostéomyélite) nécessitent une durée de traitement plus longue. Le traitement ne doit pas durer plus de 14 jours sans réévaluation (voir rubrique 4.4 pour les informations relatives à un « traitement prolongé »).

Adultes et enfants  $\geq 40$  kg

Un comprimé d'Amoxicillin/Clavulanic Acid AB 500 mg/125 mg trois fois par jour.

Enfants  $< 40$  kg

De 20 mg/5 mg/kg/jour à 60 mg/15 mg/kg/jour en trois prises.

Les enfants peuvent être traités par Amoxicillin/Clavulanic Acid AB comprimés ou en suspension d'amoxicilline/acide clavulanique (poudre pour suspension buvable en flacons ou en sachets).

Comme les comprimés ne peuvent pas être divisés, les enfants de moins de 25 kg ne doivent pas être traités par Amoxicilline/acide clavulanique comprimés.

Le tableau ci-dessous présente la dose reçue (mg/kg de poids corporel) par les enfants pesant entre 25 kg et 40 kg après administration d'un seul comprimé de 500 mg/125 mg.

Poids corporel [kg]	40	35	30	25	Dosage recommandé par prise [mg/kg de poids corporel] (voir ci-dessus)
Amoxicilline [mg/kg de poids corporel] par prise (1 comprimé pelliculé)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20
Acide clavulanique [mg/kg de poids corporel] par prise (1 comprimé pelliculé)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5

Les enfants âgés de 6 ans et moins ou pesant moins de 25 kg doivent de préférence être traités avec Amoxicilline/acide clavulanique suspension.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez l'enfant de moins de 2 ans en ce qui concerne les doses journalières supérieures à 40 mg/10 mg/kg d' Amoxicilline/acide clavulanique formulé selon un rapport 4:1.

### Patients âgés

On estime qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

### Insuffisance rénale

Les ajustements de la posologie se basent sur la teneur maximale recommandée d'amoxicilline.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients ayant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

#### Adultes et enfants $\geq$ 40 kg

ClCr: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg deux fois par jour
ClCr < 10 ml/min	500 mg/125 mg une fois par jour
Hémodialyse	500 mg/125 mg toutes les 24 heures, plus 500 mg/125 mg pendant la dialyse, à répéter à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique sont diminuées)

#### Enfants < 40 kg

ClCr: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg deux fois par jour (maximum 500 mg/125 mg deux fois par jour)
ClCr < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg en une seule prise par jour (maximum 500 mg/125 mg)
Hémodialyse	15 mg/3,75 mg/kg une fois par jour. Avant l'hémodialyse, 15 mg/3,75 mg/kg. Pour restaurer les taux circulants de médicament, administrer 15 mg/3,75 mg par kg après l'hémodialyse.

### Insuffisance hépatique

Administrer avec prudence et contrôler régulièrement la fonction hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Mode d'administration

Amoxicillin/Clavulanic Acid AB est destiné à une administration par voie orale.

Amoxicilline/acide clavulanique doit être administré pendant le repas afin de réduire au minimum le risque d'intolérance gastro-intestinale.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale, conformément aux recommandations du RCP des formulations IV d'amoxicilline/acide clavulanique et poursuivi avec une préparation orale.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives, à tout antibiotique de type pénicilline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Antécédents d'ictère/d'altération de la fonction hépatique suite à un traitement par amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Avant d'instaurer le traitement par amoxicilline/acide clavulanique, vérifier soigneusement la présence éventuelle d'antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres antibiotiques bêta-lactames (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité graves 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. Le syndrome d'entérocolite induite par les médicaments (SEIM) a été rapporté principalement chez les 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, y compris une évolution vers un choc. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique et la mise en oeuvre d'un traitement alternatif adapté.

S'il est démontré qu'une infection est due à un (des) organisme(s) sensible(s) à l'amoxicilline, envisager le remplacement de l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, conformément aux directives officielles.

Cette formulation d'amoxicilline/acide clavulanique ne convient pas lorsqu'il existe un risque élevé que les pathogènes suspectés présentent une sensibilité réduite ou une résistance aux antibiotiques bêta-lactames qui ne sont pas influencées par des bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette formulation ne doit pas être utilisée pour traiter les infections à *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

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

Eviter l'utilisation d'amoxicilline/acide clavulanique si l'on suspecte une mononucléose infectieuse, car l'apparition d'une éruption morbilliforme a été associée à cette affection après l'utilisation d'amoxicilline.

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

Une utilisation prolongée peut parfois induire une prolifération d'organismes non sensibles.

L'apparition d'un érythème généralisé fébrile associé à la formation de pustules au début du traitement peut être un symptôme d'une pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par amoxicilline/acide clavulanique et constitue une contre-indication à toute administration ultérieure d'amoxicilline.

Chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit s'utiliser avec prudence (voir rubrique 4.2).

Des effets hépatiques ont été principalement rapportés chez les hommes et les patients âgés, et peuvent être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont été très rarement mentionnés chez les enfants. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant le traitement ou peu après son arrêt, mais dans certains cas, ils ne surviennent que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ces effets sont habituellement réversibles. Les effets hépatiques peuvent néanmoins être sévères et de très rares cas de décès ont été rapportés. Ces cas de décès sont presque toujours survenus chez des patients atteints d'une maladie sous-jacente sévère ou traités simultanément par des médicaments connus comme étant potentiellement hépatotoxiques (voir rubrique 4.8).

Une colite liée à l'administration d'antibiotiques a été rapportée avec presque tous les médicaments antibactériens; sa sévérité peut varier de légère à potentiellement fatale (voir rubrique 4.8). Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration d'antibiotiques. Si une colite liée à l'administration d'antibiotiques apparaît, arrêter immédiatement le traitement par amoxicilline/acide clavulanique, consulter un médecin et instaurer un traitement adéquat. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

En cas de traitement prolongé, il est conseillé de contrôler régulièrement 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 l'association amoxicilline/acide clavulanique. En cas de prescription concomitante d'anticoagulants, assurer une surveillance adéquate. Un ajustement de la dose des anticoagulants oraux peut s'avérer nécessaire pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, adapter la dose en fonction du degré d'altération de la fonction rénale (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 de la sonde (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Pendant le traitement par amoxicilline, utiliser des méthodes enzymatiques à la glucose-oxydase pour tester la présence de glucose dans l'urine, car les méthodes non enzymatiques peuvent fournir des résultats faux positifs.

La présence d'acide clavulanique dans Amoxicillin/Clavulanic Acid AB peut causer une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine aux membranes des globules rouges, ce qui induit des résultats faux positifs au test de Coombs.

Des résultats faux positifs ont été mentionnés en cas d'utilisation du test Platelia *Aspergillus* EIA des laboratoires Bio-Rad chez des patients traités par l'association amoxicilline/acide clavulanique. Il s'est avéré ultérieurement que ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses n'appartenant pas à *Aspergillus* ont été rapportées avec le test Platelia *Aspergillus* EIA des laboratoires Bio-Rad. Les résultats positifs obtenus chez des patients traités par amoxicilline/acide clavulanique doivent donc être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

#### **Amoxicillin/Clavulanic Acid AB contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, 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 type pénicilline ont été largement utilisés en pratique sans que l'on ne mentionne d'interactions. Dans la littérature, on décrit néanmoins des cas d'augmentation de l'INR (rapport normalisé international) chez des patients recevant un traitement d'entretien par acénocoumarol ou warfarine et ayant reçu une cure d'amoxicilline. Si une administration concomitante est nécessaire, surveiller attentivement le temps de prothrombine ou l'INR après l'introduction ou l'arrêt du traitement par 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 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, mais pas d'acide clavulanique.

#### **Mycophénolate mofétil**

Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil, une réduction d'environ 50 % de la concentration pré-dose du métabolite actif, l'acide mycophénolique (AMP), a été signalée après le début de l'administration par voie orale d'amoxicilline et d'acide clavulanique. Le changement de la concentration pré-dose peut ne pas représenter avec précision les changements dans l'exposition globale à l'AMP. Par conséquent, une

modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance clinique étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante d'antibiotique ainsi que peu après le traitement.

#### 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 concernant l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique pendant la grossesse chez l'être humain n'indiquent aucun risque accru de malformations congénitales. Au cours d'une seule étude réalisée chez des femmes ayant présenté une rupture prématurée de la poche des eaux, on a rapporté que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique peut être associé à un risque accru d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. Son utilisation doit être évitée pendant la grossesse, sauf si le médecin l'estime indispensable.

##### Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne dispose d'aucune information sur les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson). Une diarrhée et une infection fongique des muqueuses peuvent donc survenir chez l'enfant allaité et imposer éventuellement l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte.

L'association amoxicilline/acide clavulanique ne doit être utilisée 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, étourdissements ou convulsions) et avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

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

Les EI rapportés sous l'association amoxicilline/acide clavulanique au cours des études cliniques et après la mise sur le marché sont mentionnés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes selon la terminologie MedDRA.

*Les fréquences ont été définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).*

<b><i>Infections et infestations</i></b>	
Candidose cutanéomuqueuse	Fréquent
Prolifération d'organismes non sensibles	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
<b><i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i></b>	
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 <sup>1</sup>	Fréquence indéterminée
<b><i>Affections du système immunitaire <sup>10</sup></i></b>	
Cedème de Quincke	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Syndrome de type maladie sérique	Fréquence indéterminée

Vascularite d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système nerveux</b>	
Etourdissements	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Hyperactivité réversible	Fréquence indéterminée
Convulsions <sup>2</sup>	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
<b>Affections cardiaques</b>	
Syndrome de Kounis	Fréquence indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Diarrhée	Très fréquent
Nausées <sup>3</sup>	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite liée au traitement antibiotique <sup>4</sup>	Fréquence indéterminée
Langue noire et villeuse	Fréquence indéterminée
Syndrome d'entéocolite induite par les médicaments	Fréquence indéterminée
Pancréatite aiguë	Fréquence indéterminée
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Élévation des taux d'AST et/ou d'ALT <sup>5</sup>	Peu fréquent
Hépatite <sup>6</sup>	Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique <sup>6</sup>	Fréquence indéterminée
Cholangite	Fréquence indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané <sup>7</sup></b>	
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 aiguë généralisée (PEAG) <sup>9</sup>	Fréquence indéterminée
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS)	Fréquence indéterminée
Exanthème intertrigineux et flexural symétrique lié au médicament ( <i>symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema</i> , SDRIFE) (syndrome du babouin)	Fréquence indéterminée
Dermatose à IgA linéaire	Fréquence indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës) <sup>8</sup>	Fréquence indéterminée
<sup>1</sup> Voir rubrique 4.4 <sup>2</sup> Voir rubrique 4.4 <sup>3</sup> Les nausées sont plus souvent associées à la prise de doses orales plus élevées. Si des réactions gastro-intestinales se manifestent, elles peuvent être réduites en prenant l'association amoxicilline/acide clavulanique pendant le repas. <sup>4</sup> Y compris colite pseudomembraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4) <sup>5</sup> Une élévation modérée des taux d'AST et/ou d'ALT a été observée chez des patients traités par des antibiotiques bêta-lactames, mais les implications de ces résultats sont inconnues. <sup>6</sup> Ces effets indésirables ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4).	

<sup>7</sup> Si une dermatite d'hypersensibilité se produit, arrêter le traitement (voir rubrique 4.4)

<sup>8</sup> Voir rubrique 4.9

<sup>9</sup> Voir rubrique 4.4

<sup>10</sup> Voir rubriques 4.3 et 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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes et signes d'un surdosage*

Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent apparaître. Des cristalluries liées à l'amoxicilline, conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale, ont été observées (voir rubrique 4.4).

Des convulsions peuvent survenir chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou chez les patients recevant des doses élevées.

On a rapporté que l'amoxicilline précipite dans les sondes vésicales, principalement après l'administration intraveineuse de doses élevées. Contrôler régulièrement la perméabilité de ces sondes (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. L'association amoxicilline/acide clavulanique peut être éliminée 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 de type bêta-lactame), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent appelées « protéines liant la pénicilline ou PLP ») impliquées dans la biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, qui sont des composants structurels faisant partie intégrante de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de cette synthèse des peptidoglycanes induit un affaiblissement de la paroi cellulaire, qui est habituellement suivi de la lyse et de la mort cellulaire.

L'amoxicilline est sensible à la dégradation par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, et le spectre d'activité de l'amoxicilline administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est un bêta-lactame structurellement apparenté aux pénicillines. Il inactive certaines bêta-lactamases, ce qui empêche l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique administré seul n'exerce aucun effet antibactérien cliniquement significatif.

#### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le temps pendant lequel la concentration est supérieure à la concentration minimale inhibitrice [T(temps)>CMI] est considéré comme étant le principal facteur déterminant de l'efficacité de l'amoxicilline.

#### Mécanismes de résistance

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

- l'inactivation par les bêta-lactamases bactériennes qui ne sont pas elles-mêmes inhibées par l'acide clavulanique, y compris les classes B, C et D.
- l'altération des PLP, ce qui diminue l'affinité de l'antibiotique pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe d'efflux peuvent causer une résistance bactérienne ou y contribuer, en particulier dans le cas des bactéries Gram négatives.

#### Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour l'amoxicilline/l'acide clavulanique et sont énumérés ci-dessous: <[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)>

La prévalence de la résistance pour les souches sélectionnées peut varier géographiquement et avec le temps. Une information locale concernant la résistance est donc souhaitable, en particulier lorsqu'on traite des infections sévères. Si nécessaire, solliciter l'avis d'un expert si la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité du médicament s'avère douteuse pour au moins certains types d'infections.

Espèces fréquemment sensibles
Micro-organismes aérobies Gram positifs Enterococcus faecalis Gardnerella vaginalis Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline) £ Staphylocoques coagulase négatifs (sensibles à la méthicilline) Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumoniae <sup>1</sup> Streptococcus pyogenes et autres streptocoques bêta-hémolytiques Groupe Streptococcus viridans
Micro-organismes aérobies Gram négatifs Capnocytophaga spp. Eikenella corrodens Haemophilus influenzae <sup>2</sup> Moraxella catarrhalis Pasteurella multocida
Micro-organismes anaérobies Bacteroides fragilis Fusobacterium nucleatum Prevotella spp.
Espèces susceptibles de poser un problème de résistance acquise

Micro-organismes aérobies Gram positifs Enterococcus faecium §
Micro-organismes aérobies Gram négatifs Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Proteus mirabilis Proteus vulgaris
Organismes présentant une résistance intrinsèque
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 Chlamydophila pneumoniae Chlamydophila psittaci Coxiella burnetii Mycoplasma pneumoniae
§ Sensibilité intermédiaire naturelle sans mécanisme de résistance acquise. £ Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique. <sup>1</sup> Les infections à Streptococcus pneumoniae résistant à la pénicilline ne doivent pas être traitées par cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubriques 4.2 et 4.4). <sup>2</sup> Dans certains pays de l'UE, on a signalé des souches présentant une sensibilité réduite, avec une fréquence supérieure à 10 %.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés dans une solution aqueuse ayant un pH physiologique. Les deux composants sont rapidement et bien absorbés après une administration par voie orale. Après administration orale, la biodisponibilité de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique est 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 pour les deux substances.

Les données pharmacocinétiques issues d'une étude où l'association amoxicilline/acide clavulanique (comprimés de 500 mg/125 mg, trois fois par jour) a été administrée à jeun à un groupe de volontaires sains, sont présentés ci-dessous.

Moyenne des paramètres pharmacocinétiques ( $\pm$ ET)					
Substance(s) active(s) administrée(s)	Dose	$C_{max}$	$T_{max}^*$	ASC <sub>(0-24h)</sub>	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicilline					
AMX/AC 500mg/125mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Acide clavulanique					
AMX/AC	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12

500mg/125mg					
AMX-amoxicilline, AC-acide clavulanique * Médiane (intervalle)					

Les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique atteintes avec l'association amoxicilline/acide clavulanique sont similaires aux concentrations atteintes après l'administration orale de doses équivalentes séparées d'amoxicilline ou d'acide clavulanique.

#### Distribution

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale se lient 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, tant l'amoxicilline que l'acide clavulanique sont retrouvés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, le tissu graisseux, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas de manière efficace dans le liquide céphalo-rachidien.

Pour les deux composants, les études réalisées chez l'animal n'ont révélé aucune rétention tissulaire significative de substances provenant du médicament. Comme c'est le cas avec 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).

On a constaté que tant l'amoxicilline que l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

#### Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous la forme d'acide pénicilloïque inactif, en quantités équivalent à maximum 10 à 25 % de la dose initiale. Chez l'être humain, l'acide clavulanique est largement métabolisé et excrété comme tel dans l'urine et les selles, et sous la forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

#### Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'élimination de l'acide clavulanique s'effectue tant par voie rénale que non rénale.

L'association 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 des volontaires sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée pendant les 6 premières heures suivant l'administration d'une dose unique d'amoxicilline/acide clavulanique 250 mg/125 mg ou 500 mg/125 mg en comprimés. Diverses études ont révélé 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. La majeure partie de l'acide clavulanique est excrétée durant les 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).

#### Age

Chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans, la demi-vie de l'amoxicilline est similaire à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), l'administration doit se limiter à deux prises par jour pendant la première semaine de vie, en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale.

Etant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une altération de la fonction rénale, la détermination de la dose doit s'effectuer avec prudence et il peut s'avérer utile de surveiller la fonction rénale.

#### Sexe

Après l'administration orale d'amoxicilline/acide clavulanique à des hommes et des femmes en bonne santé, l'appartenance à l'un ou l'autre sexe n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de l'acide clavulanique.

#### Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement avec l'altération de la fonction rénale. La réduction de la clairance du médicament est plus marquée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, car une proportion plus élevée de l'amoxicilline s'élimine par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la détermination de la dose doit donc éviter une accumulation indésirable d'amoxicilline tout en maintenant des taux adéquats d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique, déterminer la dose avec prudence et contrôler régulièrement la fonction hépatique.

### **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.

Des études de toxicité en administration répétée réalisées chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique indiquent une irritation gastrique, des vomissements et une coloration anormale de la langue.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association amoxicilline/acide clavulanique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)  
Dioxyde de silicium colloïdal  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Glycolate d'amidon sodique (type A)

#### Pelliculage

Hypromellose (E464)  
Macrogol 400  
Dioxyde de titane (E171)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont emballés dans des plaquettes en Alu/Alu..

Amoxicillin/Clavulanic Acid AB 500 mg/125 mg comprimés est disponible en emballages sous plaquettes contenant 4/5/6/7/8/10/12/14/15/16/20/21/25/30/35/40/50/100/500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE444236 (plaquette Alu/Alu)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 29/10/2013

Date de dernier renouvellement : 02/08/2018

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

Date de révision : 04/2025

Date d'approbation : 06/2025