

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Amoxicilline Sandoz 500 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 5 ml de suspension buvable reconstituée contient 500 mg d'amoxicilline (sous forme trihydratée).

Excipients à effet notoire :

Une dose de 5 ml de suspension buvable reconstituée contient 8,5 mg d'aspartame (E 951), 7,1 mg de benzoate de sodium (E 211), jusqu'à 3,0 mg d'alcool benzylique, jusqu'à 0,44 mg de benzoate de benzyle, 0,14 mg de sorbitol (E 420), 100 ng de dioxyde de soufre (E 220) et 0,68 mg de glucose. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium dans 5 ml de suspension buvable reconstituée, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre blanche à légèrement jaunâtre présentant une odeur fruitée.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- Sinusite bactérienne aiguë
- Otite moyenne aiguë
- Amygdalite streptococcique et pharyngite aiguës
- Exacerbations aiguës de la bronchite chronique
- Pneumonie communautaire
- Cystite aiguë
- Bactériurie asymptomatique pendant la grossesse
- Pyélonéphrite aiguë
- Fièvre typhoïde et paratyphoïde
- Absès dentaire avec propagation de cellulite
- Infections articulaires prothétiques
- Éradication de *Helicobacter pylori*
- Maladie de Lyme

Amoxicilline Sandoz est, également, indiqué en prophylaxie de l'endocardite.

Il convient d'être attentif aux recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il faut tenir compte de la dose d'Amoxicilline Sandoz qui a été établie pour traiter une infection individuelle :

- Les agents pathogènes attendus et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4)
- Le degré de sévérité et le site de l'infection
- L'âge, le poids et l'état de la fonction rénale du patient ; comme indiqué ci-dessous

La durée du traitement doit être déterminée par le type d'infection et la réponse du patient au traitement. De plus, elle doit être généralement aussi brève que possible. Certains types d'infections nécessitent des périodes de traitement plus longues (voir rubrique 4.4 concernant les traitements à plus long terme).

Adultes et enfants \geq 40 kg

Indication*	Dose*
Sinusite bactérienne aiguë	De 250 mg à 500 mg toutes les 8 heures ou de 750 mg à 1 g toutes les 12 heures
Bactériurie asymptomatique pendant la grossesse	
Pyélonéphrite aiguë	Pour les infections sévères : de 750 mg à 1 g toutes les 8 heures
Abcès dentaire avec propagation de cellulite	
Cystite aiguë	La cystite aiguë peut être traitée en administrant une dose de 3 g, deux fois par jour, pendant un jour
Otite moyenne aiguë	500 mg toutes les 8 heures, de 750 mg à 1 g toutes les 12 heures
Amygdalite streptococcique et pharyngite aiguës	
Exacerbations aiguës de la bronchite chronique	Pour les infections sévères : de 750 mg à 1 g toutes les 8 heures pendant 10 jours
Pneumonie communautaire	De 500 mg à 1 g toutes les 8 heures
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	De 500 mg à 2 g toutes les 8 heures
Infections articulaires prothétiques	De 500 mg à 1 g toutes les 8 heures
Prophylaxie de l'endocardite	2 g par voie orale, dose unique de 30 à 60 minutes avant la procédure
Éradication de <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg à 1 g deux fois par jour en association avec un inhibiteur de la pompe à protons (p.ex. oméprazole, lansoprazole) et un autre antibiotique (p.ex., clarithromycine, métronidazole) pendant 7 jours
Maladie de Lyme (voir rubrique 4.4)	Stade précoce : de 500 mg à 1 g toutes les 8 heures jusqu'à une dose maximale de 4 g/jour en doses fractionnées pendant 14 jours (de 10 à 21 jours) Stade tardif (atteintes systémiques) : de 500 mg à 2 g toutes les 8 heures jusqu'à une dose maximale de 6 g/jour en doses fractionnées pendant 10 à 30 jours
*Il convient d'être attentif aux recommandations officielles de traitement pour chaque indication	

Enfants < 40 kg

Les enfants peuvent être traités par des gélules, comprimés dispersibles, suspensions ou sachets d'amoxicilline. Amoxicilline Suspension pédiatrique est recommandée pour les enfants de moins de six mois. Pour les enfants dont le poids est supérieur ou égal à 40 kg, il faut prescrire la posologie adulte.

Doses recommandées :

Indication⁺	Dose⁺
Sinusite bactérienne aiguë	De 20 à 90 mg/kg/jour en doses fractionnées*
Otite moyenne aiguë	
Pneumonie communautaire	
Cystite aiguë	
Pyélonéphrite aiguë	
Abcès dentaire avec propagation de cellulite	De 40 à 90 mg/kg/jour en doses fractionnées*
Amygdalite streptococcique et pharyngite aiguës	
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	100 mg/kg/jour en trois doses fractionnées
Prophylaxie de l'endocardite	50 mg/kg par voie orale, dose unique de 30 à 60 minutes avant la procédure
Maladie de Lyme (voir rubrique 4.4)	Stade précoce : de 25 à 50 mg/kg/jour en trois doses fractionnées pendant 10 à 21 jours
	Stade tardif (atteintes systémiques) : 100 mg/kg/jour en trois doses fractionnées pendant 10 à 30 jours
+ Il convient d'être attentif aux recommandations officielles de traitement pour chaque indication. *Il faut envisager une posologie à deux prises par jour uniquement lorsque la dose se trouve dans l'intervalle supérieur.	

Personnes âgées

Aucun ajustement de dose n'est jugé nécessaire.

Insuffisance rénale

DFG (ml/min)	Adultes et enfants ≥ 40 kg	Enfants < 40 kg[#]
Supérieur à 30	Aucun ajustement nécessaire	Aucun ajustement nécessaire
De 10 à 30	Maximum 500 mg deux fois par jour	Dose de 15 mg/kg administrée deux fois par jour (maximum 500 mg deux fois par jour)
Inférieur à 10	Maximum 500 mg/jour.	Dose de 15 mg/kg administrée comme dose quotidienne unique (maximum 500 mg)
# Dans la plupart des cas, un traitement par voie parentérale est privilégié.		

Chez les patients recevant une hémodialyse

L'amoxicilline peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse.

	Hémodialyse
Adultes et enfants ≥ 40 kg	Dose de 15 mg/kg/jour administrée comme dose quotidienne unique. Avant de procéder à l'hémodialyse, il faut administrer au patient une dose supplémentaire de 15 mg/kg. Pour rétablir les concentrations en médicament dans la circulation, il faut administrer au patient une dose supplémentaire de 15 mg/kg après l'hémodialyse.

Chez les patients recevant une dialyse péritonéale

La dose maximale d'amoxicilline est de 500 mg/jour.

Insuffisance hépatique

Administration de doses avec prudence et surveillance de la fonction hépatique à intervalles réguliers (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mode d'administration

Amoxicilline Sandoz doit être administrée par voie orale.

L'absorption d'**Amoxicilline Sandoz** n'est pas altérée par la prise simultanée d'aliments.

Le traitement peut être initié par voie parentérale selon les recommandations posologiques de la formulation intraveineuse, puis poursuivi par une préparation administrée par voie orale.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à la pénicilline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hyperpersensibilité

Avant d'instaurer un traitement par amoxicilline, il convient d'interroger soigneusement le patient à propos d'éventuelles réactions antérieures d'hypersensibilité aux pénicillines, céphalosporines ou à d'autres agents bêta-lactame (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des cas de réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement mortelles (dont des réactions anaphylactoïdes 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 des personnes ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline et chez les individus atopiques. En cas d'apparition d'une réaction allergique, il faut interrompre le traitement par amoxicilline et instaurer un traitement alternatif approprié.

Le syndrome d'entérocolite 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 l'utilisation du médicament) en

l'absence de symptômes allergiques cutanés ou respiratoires. Les autres symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, des diarrhées, une hypotension ou une leucocytose avec neutrophilie. Des cas sévères ont été rapportés incluant une évolution vers un choc.

Micro-organismes non sensibles

L'amoxicilline ne convient pas au traitement de certains types d'infections à moins que l'agent pathogène ait déjà été documenté et qu'il soit connu pour être sensible ou qu'il y ait une très forte probabilité pour que l'agent pathogène convienne au traitement par amoxicilline (voir rubrique 5.1). Cela s'applique en particulier lorsque l'on envisage le traitement de patients atteints d'infections de l'appareil urinaire et d'infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge.

Convulsions

Les patients présentant une altération de la fonction rénale ou ceux recevant de fortes doses de médicament ou les patients présentant des facteurs prédisposants (p.ex., antécédents de crises épileptiques, patients épileptiques traités ou troubles méningés) sont susceptibles de souffrir de convulsions (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, il faut ajuster la dose selon le degré d'insuffisance (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées

L'apparition d'un érythème généralisé avec fièvre, au début du traitement, associé à des pustules, peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG, voir rubrique 4.8). La survenue de cette réaction exige l'arrêt du traitement par amoxicilline et toute administration ultérieure de ce médicament est contre-indiquée.

Il faut éviter l'administration d'amoxicilline en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, étant donné que l'apparition d'une éruption cutanée morbilliforme a été associée à cet état pathologique après l'utilisation d'amoxicilline.

Réaction de Jarisch-Herxheimer

La réaction de Jarisch-Herxheimer a été observée après un traitement par amoxicilline pour la maladie de Lyme (voir rubrique 4.8). Cette réaction est la conséquence directe de l'activité bactéricide de l'amoxicilline sur la bactérie responsable de la maladie de Lyme, la spirochaete *Borrelia burgdorferi*. Il convient de rassurer les patients en indiquant que cette réaction est une conséquence fréquente et habituellement autolimitative du traitement antibiotique de la maladie de Lyme.

Prolifération des micro-organismes non sensibles

L'utilisation prolongée de ce médicament peut quelquefois entraîner la prolifération de micro-organismes non sensibles. Des cas de colite associée à des antibiothérapies ont été signalés avec quasiment tous les agents antibactériens et la sévérité de cette affection peut aller de légère à mettant en danger la vie du patient (voir rubrique 4.8). C'est pourquoi, il est vital d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant de la diarrhée pendant ou après l'administration d'antibiotiques. En cas de survenue d'une colite associée à une antibiothérapie, il faut interrompre immédiatement le traitement par amoxicilline, consulter un médecin et initier un traitement approprié. Dans ce cas, les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués.

Traitement prolongé

L'évaluation périodique des fonctions organiques, notamment des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique, est conseillée au cours d'un traitement prolongé, étant donné qu'une élévation du taux d'enzymes hépatiques et des modifications au niveau de la numération globulaire ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Anticoagulants

Un allongement du temps de prothrombine a rarement été relevé chez les patients recevant un traitement par amoxicilline. Une surveillance appropriée doit être instaurée en cas de prescription concomitante d'anticoagulants. Il se peut que des ajustements de doses soient nécessaires pour les anticoagulants oraux afin de maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Cristallurie

Chez les patients présentant une diminution du débit urinaire, l'apparition d'une cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës) a rarement été observée, principalement avec un traitement par voie parentérale. Pendant les périodes d'administration de fortes doses d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport de liquides et un débit urinaire suffisants afin de diminuer les risques d'apparition de cristallurie due à l'amoxicilline. Chez les patients portant un cathéter urinaire, il faut vérifier régulièrement la perméabilité de ce dispositif (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Interférence avec les analyses de diagnostic

Des concentrations urinaires et sériques élevées en amoxicilline sont susceptibles d'influer sur les résultats d'analyses de laboratoire. En raison des concentrations urinaires élevées en amoxicilline, des résultats faux positifs sont fréquents lors de procédés chimiques.

C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser des méthodes enzymatiques qui reposent sur la réaction glucose-oxydase lors d'analyses de la glycosurie au cours d'un traitement par amoxicilline.

La présence d'amoxicilline dans le sang peut fausser les résultats de dosages de l'œstriol chez les femmes enceintes.

Amoxicilline Sandoz contient de l'aspartame, du benzoate de sodium, de l'alcool benzylique, du benzoate de benzyle, du sorbitol, du dioxyde de soufre, du glucose, de l'éthanol et du sodium.

Ce médicament contient 8,5 mg d'aspartame dans 5 ml de suspension buvable reconstituée. L'aspartame contient une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une phénylcétonurie. Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartame chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

Ce médicament contient 7,1 mg de benzoate de sodium (E 211) dans 5 ml de suspension buvable reconstituée, qui est un faible irritant pour les yeux, la peau et les muqueuses. Ce médicament contient jusqu'à 0,44 mg de benzoate de benzyle dans 5 ml de suspension buvable reconstituée. Le benzoate de sodium et le benzoate de benzyle peuvent accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Ce médicament contient jusqu'à 3,0 mg d'alcool benzylique dans 5 ml de suspension buvable reconstituée. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants. Des volumes élevés du médicament devront être utilisés avec prudence et uniquement si cela est nécessaire, surtout chez les sujets présentant une

insuffisance hépatique ou rénale, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Ce médicament contient 0,14 mg de sorbitol dans 5 ml de suspension buvable reconstituée.

Ce médicament contient 100 ng de dioxyde de soufre. Le dioxyde de soufre peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

Ce médicament contient 0,68 mg de glucose. Les patients souffrant d'une rare malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol ; inférieures à 100 mg dans 5 ml de suspension buvable reconstituée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium dans 5 ml de suspension buvable reconstituée, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Probénécide

L'utilisation concomitante de probénécide est déconseillée. 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 en amoxicilline.

Allopurinol

L'administration simultanée d'allopurinol pendant le traitement par amoxicilline peut augmenter les risques de réactions cutanées allergiques.

Tétracyclines

Les tétracyclines et autres bactériostatiques peuvent entraver les effets bactéricides de l'amoxicilline.

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux et les antibiotiques de la famille des pénicillines ont été largement utilisés en pratique sans qu'une interaction médicamenteuse n'ait été signalée. Cependant, dans la littérature médicale, il existe des cas d'augmentation du Rapport normalisé international chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine et auxquels on a prescrit un traitement par amoxicilline. Si une administration concomitante se révèle utile, le temps de prothrombine ou le Rapport normalisé international doit faire l'objet d'une surveillance attentive lors de l'ajout ou du retrait de l'amoxicilline. De plus, des ajustements de dose des coagulants oraux peuvent s'avérer nécessaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

La prise de pénicillines peut diminuer l'excrétion du méthotrexate induisant une augmentation éventuelle de sa toxicité.

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 reproduction. Les données limitées sur l'utilisation de l'amoxicilline pendant la grossesse chez les femmes n'indiquent aucune augmentation des risques de malformations congénitales. L'amoxicilline peut donc être utilisée lors de la grossesse lorsque les bénéfices éventuels sont supérieurs aux risques éventuels associés au traitement.

Allaitement

L'amoxicilline est excrétée dans le lait maternel en petites quantités avec le risque éventuel d'allergie avec sensibilisation. Par conséquent, l'apparition de diarrhée et d'une infection fongique des muqueuses est possible chez le nourrisson allaité, si bien que l'allaitement pourrait être arrêté. L'amoxicilline ne doit être utilisée pendant la période d'allaitement qu'après une évaluation du rapport bénéfices/risques par le médecin traitant.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de l'amoxicilline sur la fertilité chez l'homme. Des études portant sur la reproduction chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

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. Toutefois, il existe un risque de survenue d'effets indésirables (p. ex. réactions allergiques, étourdissements, convulsions) susceptibles d'influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) signalés le plus souvent sont : diarrhée, nausées et éruptions cutanées.

Les EI provenant d'études cliniques et de surveillances post-marketing sur l'amoxicilline sont présentés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes.

La terminologie suivante a été utilisée afin de pouvoir classer la fréquence d'apparition des effets indésirables.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

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

<u>Infections et infestations</u>	
Très rare	Candidose cutanéomuqueuse
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	
Très rare	Leucopénie réversible (y compris neutropénie ou agranulocytose sévère), thrombopénie et anémie hémolytique réversibles. Allongement du temps de saignement et du temps de prothrombine (voir rubrique 4.4).
<u>Affections cardiaques</u>	
Indéterminée	Syndrome de Kounis
<u>Affections du système immunitaire</u>	
Très rare	Réactions allergiques sévères, y compris œdème angioneurotique, anaphylaxie, maladie sérique et

	vascularite d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4).
Fréquence indéterminée	Réaction de Jarisch-Herxheimer (voir rubrique 4.4).
Affections du système nerveux	
Très rare	Hyperkinésie, vertiges et convulsions (voir rubrique 4.4).
Fréquence indéterminée	Méningite aseptique
Affections gastro-intestinales	
<i>Données d'essais cliniques</i>	
*Fréquent	Diarrhée et nausées
*Peu fréquent	Vomissements
<i>Données post-marketing</i>	
Très rare	Colite associée aux antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4). Langue noire villeuse Décoloration superficielle des dents [#]
Indéterminée	Syndrome d'entérocolite induite par les médicaments
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite et jaunisse cholestatique. Hausse modérée des taux d'AST et/ou d'ALT.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Données d'essais cliniques</i>	
*Fréquent	Éruption cutanée
*Peu fréquent	Urticaire et prurit
<i>Données post-marketing</i>	
Très rare	Réactions cutanées telles que érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatose bulleuse et exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS).
Indéterminée	Dermatose à IgA linéaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Très rare	Néphrite interstitielle
Indéterminée	Cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës) (voir rubriques 4.4 et 4.9 Surdosage)
* L'incidence des ces EI provient d'études cliniques incluant au total environ 6 000 adultes et patients pédiatriques prenant de l'amoxicilline.	
[#] Une décoloration superficielle des dents a été rapportée chez les enfants. Une bonne hygiène buccodentaire peut aider à prévenir la décoloration des dents, étant donné qu'elle disparaît généralement après le brossage.	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de

santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes d'un surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements et diarrhée) et des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique 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 se produire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou chez ceux recevant de fortes doses de ce médicament (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Traitement de l'intoxication

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent faire l'objet d'un traitement symptomatique en surveillant l'équilibre hydroélectrolytique.

L'amoxicilline peut être éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines à large spectre ; code ATC : J01CA04.

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 sensible à la dégradation par les bêtalactamases sécrétées par des bactéries résistantes. C'est pourquoi, le spectre d'activité de l'amoxicilline seule n'inclut pas les organismes qui sécrètent ces enzymes.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Mécanismes de résistance

Les principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline sont :

- L'inactivation par les bêtalactamases bactériennes.
- Une modification des PLP, qui diminuent 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.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques de CMI pour l'amoxicilline sont celles du Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens, l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), version 5.0.

Organismes	Concentrations critiques de CMI (mg/L)	
	Sensible ≤	Resistant >
Entérobactéries	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note ²	Note ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptocoques des groupes A, B, C et G	Note ⁴	Note ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Note ⁵	Note ⁵
Streptocoques du groupe viridans	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Note ⁷	Note ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.125	1
Anaérobies Gram positif sauf <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Anaérobies Gram négatif ⁸	0.5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0.125 ⁹	0.125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Concentrations critiques non liées aux espèces ¹⁰	2	8

¹Les entérobactéries de type sauvage sont classés parmi les germes sensibles aux aminopénicillines. Certains pays préfèrent classer les isolats de type sauvage d'*E. Coli* et de *P. mirabilis* comme intermédiaire. Si tel est le cas, utilisez la concentration critique de CMI S ≤ 0,5 mg/L.

²La plupart des staphylocoques sécrètent des pénicillinases, qui sont résistantes à l'amoxicilline. Les isolats résistants à la méticilline, à quelques exceptions près, sont résistants à tous les agents bêta-lactamines.

³La sensibilité à l'amoxicilline peut être déduite à partir de l'ampicilline.

⁴La sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C et G aux pénicillines est déduite à partir de celle à la benzylpénicilline.

⁵Les concentrations critiques ne concernent que les isolats non méningitiques. Pour les isolats dont la sensibilité à l'ampicilline est intermédiaire, il faut éviter l'administration d'un traitement oral par amoxicilline. La sensibilité est déduite à partir de la CMI de l'ampicilline.

⁶Les concentrations critiques s'appuient sur l'administration par voie intraveineuse. Les isolats bêta-lactamase-positifs doivent être signalés comme résistants.

⁷Les producteurs de bêta-lactamases doivent être signalés comme résistants.

⁸La sensibilité à l'amoxicilline peut être déduite à partir de la benzylpénicilline.

⁹Les concentrations critiques s'appuient sur les valeurs seuil épidémiologiques (VSE), qui distinguent les isolats de type sauvage de ceux avec une sensibilité réduite.

¹⁰Les concentrations critiques non liées à l'espèce s'appuient sur des doses d'au moins 0,5 g x 3 ou 4 doses quotidiennes (de 1,5 à 2 g/jour).

La prévalence d'une résistance peut varier dans l'espace et dans le temps pour certaines espèces et il est préférable de s'informer sur la résistance locale, notamment pour le traitement des infections graves. Si nécessaire, l'avis d'un expert sera consulté si la prévalence de la résistance locale est telle que l'utilité de la substance est douteuse dans quelques types d'infection au moins.

Sensibilité in vitro des micro-organismes à l'amoxicilline
Organismes fréquemment sensibles
Aérobies Gram-positif
<i>Enterococcus faecalis</i>
Streptocoques bêta-hémolytique (groupes A, B, C et G)

<i>Listeria monocytogenes</i>
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut constituer un problème
<u>Aérobies Gram négatif :</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Aérobies Gram-positif :</u> Staphylocoque à coagulase négative <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptocoque du groupe viridans
<u>Anaérobies Gram positif</u> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Anaérobies Gram négatif</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Autres :</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Espèces intrinsèquement résistantes[†]
<u>Aérobies Gram-positif :</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Aérobies Gram-négatifs</u> <i>Acinetobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas spp</i>
<u>Anaérobies Gram négatif :</u> <i>Bacteroides spp.</i> (de nombreuses souches de <i>Bacteroides fragilis</i> sont résistantes)
<u>Autres :</u> <i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i> <i>Legionella spp.</i>
[†] Sensibilité naturelle intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise [‡] Quasiment tous les staphylocoques dorés (<i>S. aureus</i>) sont résistants à l'amoxicilline en raison de la sécrétion de pénicillinases. De plus, toutes les souches résistantes à la méticilline sont résistantes à l'amoxicilline.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'amoxicilline se dissout totalement en solution aqueuse à pH physiologique. En administration par voie orale, elle est absorbée rapidement et correctement. Après une administration par voie orale, l'amoxicilline présente une biodisponibilité d'environ 70 %. Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique (T_{max}) est d'environ une heure.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude, dans laquelle une dose d'amoxicilline de 250 mg, trois fois par jour, a été administrée à jeun aux groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

C _{max}	T _{max} [*]	ASC _(0-24 h)	T _{1/2}
(µg/ml)	(h)	((µg.h/ml)	(h)

3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Médiane (intervalle)			

Dans l'intervalle de 250 à 3000 mg, la biodisponibilité est linéaire proportionnellement à la dose (mesurée en tant que C_{max} et ASC). L'absorption n'est pas altérée par la prise simultanée d'aliments. On peut recourir à l'hémodialyse pour éliminer l'amoxicilline présente dans le sang.

Distribution

Environ 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines et le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg.

Après une administration par voie intraveineuse, l'amoxicilline est détectée dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

D'après des études menées chez l'animal, il n'existe aucune preuve de rétention tissulaire significative de produit dérivé du médicament. L'amoxicilline, comme la plupart des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Il a été montré que l'amoxicilline traverse la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans les urines sous forme d'acide pénicilloïque inactif en quantités pouvant atteindre de 10 à 25 % de la dose initiale.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale.

L'amoxicilline a une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/heure chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline est excrétée sous forme inchangée dans les urines pendant les 6 premières heures qui suivent l'administration d'une dose unique de 250 mg ou 500 mg. Selon différentes études, l'excrétion urinaire de l'amoxicilline est de 50 à 85 % sur une période de 24 heures.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline (voir rubrique 4.5).

Âge

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'intervalle d'administration ne doit pas dépasser deux administrations par jour en raison de l'immaturation de la voie d'élimination rénale. Étant donné que les risques de détérioration de la fonction rénale sont plus élevés chez les patients âgés, il convient d'établir la dose avec précaution. De plus, il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Sexe

Après une administration par voie orale d'amoxicilline chez des sujets sains de sexe masculin et féminin, il a été établi que le sexe n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline.

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'amoxicilline baisse proportionnellement à la diminution de la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il faut établir la posologie avec précaution et contrôler la fonction hépatique à intervalles réguliers.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec l'amoxicilline.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique anhydre	E 330
Benzoate de sodium	E 211
Aspartame	E 951
Talc	E 553b
Citrate trisodique anhydre	E 331
Guar	E 412
Dioxyde de silice précipité	E 551
Arôme de citron, en poudre (contient du glucose, du sorbitol [E 420], du dioxyde de soufre [E 220])	
Arôme de pêche-abricot, en poudre (contient du benzoate de benzyle, de l'éthanol, du sorbitol [E 420], du dioxyde de soufre [E 220])	
Arôme d'orange, en poudre (contient de l'alcool benzylique)	

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation après reconstitution : 14 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre pour suspension buvable : À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C
Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

Suspension reconstituée : À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour suspension buvable est présentée dans des flacons de verre ambré (de type III) de 60 ml, munis d'un bouchon à visser en polypropylène et à sécurité enfant (presser puis tourner) et une membrane de scellage.

La poudre pour suspension buvable est présentée dans des flacons de verre ambré de (type III) de 100 ml, munis d'un bouchon à visser en polypropylène et à sécurité enfant (presser puis tourner) et une membrane de scellage.

Présentations : 12,00 g de poudre pour 60 ml de suspension buvable
20,00 g de poudre pour 100 ml de suspension buvable

La cuillère-mesure fournie, ou la seringue (avec adaptateur), présente des traits de remplissage à 1,25 ml, 2,5 ml et 5,0 ml et est constituée de polypropylène, ou de polypropylène et polyéthylène, respectivement.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Après ouverture du bouchon à vis, assurez-vous que le joint du bouchon de la bouteille est intact et solidement fixé au bord de la bouteille. Ne pas utiliser s'il n'est pas intact. Agitez le flacon pour détacher la poudre.

L'addition de 51 ml d'eau à 12,00 g de poudre permet d'obtenir 60 ml de suspension prête à l'emploi. L'addition de 85 ml d'eau à 20,00 g de poudre permet d'obtenir 100 ml de suspension prête à l'emploi.

Pour reconstituer la suspension, remplir le flacon d'eau fraîche du robinet jusqu'à 1 cm environ au-dessous du trait de remplissage, puis fermer et bien remuer le flacon immédiatement. Une fois la mousse descendue, ajoutez lentement de l'eau fraîche du robinet jusqu'à atteindre exactement le trait de remplissage.

Remuez à nouveau vigoureusement.

La suspension blanche à légèrement jaunâtre présentant une odeur fruitée est maintenant prête à l'emploi.

Bien remuer le flacon avant chaque prélèvement.

Ce médicament ne doit pas être utilisé si des morceaux de poudre sont visibles dans le flacon avant reconstitution.

Après reconstitution, le produit ne doit pas être utilisé si la couleur du produit reconstitué est différente de celle décrite précédemment.

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

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

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE353394

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Date de première autorisation de l'autorisation : 27 novembre 2009

Date de renouvellement de l'autorisation : 23 avril 2013

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2023