

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Amoxiclav Sandoz 125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Amoxiclav Sandoz 250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de suspension reconstituée (correspondant à 0,09 g de poudre) contient 25 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée) et 6,25 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium).

Chaque ml de suspension reconstituée (correspondant à 0,125 g de poudre) contient 50 mg d'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline trihydratée) et 12,5 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium).

Excipient(s) à effet notoire :

*125 mg + 31,25 mg poudre pour suspension buvable*

Chaque ml de suspension reconstituée contient 1,7 mg de l'aspartame (E 951), 0,6 mg de l'alcool benzylique, 0,028 mg du sorbitol (E 420), 20 ng de l'anhydride sulfureux (E 220), 0,14 mg du glucose et 1,35 mg du potassium.

*250 mg + 62,5 mg poudre pour suspension buvable*

Chaque ml de suspension reconstituée contient 1,7 mg de l'aspartame (E 951), 0,6 mg de l'alcool benzylique, 0,028 mg du sorbitol (E 420), 20 ng de l'anhydride sulfureux (E 220), 0,14 mg du glucose et 2,7 mg du potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable

Poudre blanc cassé.

### 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) :

- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de manière adéquate)
- Otite moyenne aiguë
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique (diagnostiquées de manière adéquate)
- Pneumonie communautaire
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite.

- Infections osseuses et articulaires, en particulier ostéomyélite.

Les recommandations officielles en matière d'utilisation appropriée des antibiotiques seront prises en compte.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

Les doses sont exprimées partout en termes de teneur en amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées en termes d'un composant individuel.

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

- Les pathogènes attendus et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4)
- La sévérité et la localisation de l'infection
- L'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

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

Pour les adultes et les enfants pesant  $\geq 40$  kg, cette formulation d'Amoxiclav Sandoz fournit une dose journalière totale de 1500 mg d'amoxicilline/375 mg d'acide clavulanique, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Pour les enfants pesant  $< 40$  kg, cette formulation d'Amoxiclav Sandoz fournit une dose journalière maximale de 2400 mg d'amoxicilline/600 mg d'acide clavulanique, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si on considère qu'une dose journalière supérieure d'amoxicilline est nécessaire, il est recommandé de choisir une autre préparation d'Amoxiclav Sandoz afin d'éviter l'administration de doses journalières inutilement élevées d'acide clavulanique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

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

Une dose de 500 mg/125 mg trois fois par jour.

### Enfants pesant $< 40$ kg

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

Les enfants peuvent être traités avec Amoxiclav Sandoz comprimés, suspension ou sachets pédiatriques. Les enfants âgés de 6 ans et moins doivent de préférence être traités avec Amoxiclav Sandoz suspension ou sachets pédiatriques.

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les doses des formulations 4:1 de Amoxiclav Sandoz supérieures à 40 mg/10 mg/kg par jour chez les enfants de moins de 2 ans.

### Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire.

### Insuffisance rénale

Les adaptations posologiques sont basées sur le taux maximum recommandé d'amoxicilline.

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

*Adultes et enfants pesant  $\geq 40$  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 (les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique étant diminuées)

*Enfants pesant < 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 prise unique journalière (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 de médicament circulant, il faut administrer 15 mg/3,75 mg par kg après l'hémodialyse.

### Insuffisance hépatique

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

### Mode d'administration

Amoxiclav Sandoz est destiné à l'usage oral.

Amoxiclav Sandoz doit être administré au cours d'un repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale conformément au RCP de la formulation IV et poursuivi avec une préparation orale.

Secouer pour détacher la poudre, ajouter de l'eau conformément aux instructions, retourner le flacon et secouer.

Secouer le flacon avant chaque administration (voir rubrique 6.6).

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives, à n'importe quelle pénicilline ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex. anaphylaxie) à une autre bêtalactamine (par ex. une céphalosporine, le carbapénème ou le monobactame).

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

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

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

Des réactions d'hypersensibilité graves et (dont des réactions et des réactions indésirables cutanées) ont été chez des patients traités par pénicilline. réactions chez les des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les . réaction allergique, le traitement par amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêté et un autre traitement approprié doit être instauré.

En cas d'infection avérée par un ou des organismes sensibles à l'amoxicilline, il faut envisager de remplacer la combinaison amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, conformément aux recommandations officielles.

Cette présentation d'Amoxiclav Sandoz ne convient pas lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes présumés ne présentent une sensibilité réduite ou une résistance aux bêta-lactamines qui n'est pas médiée par des bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette présentation ne doit pas être utilisée pour traiter *S. pneumoniae* pénicillino-résistant.

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

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

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

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

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

La combinaison amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

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

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

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

De rares cas d'allongement du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant la combinaison amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation de la posologie des

anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée au degré d'insuffisance (voir rubrique 4.2).

e très rares cas chez des patients un débit urinaire, principalement lors parentéral. administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et un adéquats réduire de cristallurie l'amoxicilline. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité (voir rubrique4.9).

Pendant un traitement par amoxicilline, il convient d'utiliser les méthodes enzymatiques à la glucose oxydase chaque fois que l'on recherche la présence de glucose dans l'urine, parce que les méthodes non enzymatiques peuvent donner des résultats faussement positifs.

La présence d'acide clavulanique dans Amoxiclav Sandoz peut provoquer une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine aux membranes des globules rouges, induisant un test de Coombs faussement positif.

Il y a eu des rapports faisant état de résultats positifs lors de l'utilisation du test Platelia *Aspergillus* EIA des laboratoires Bio-Rad chez des patients recevant la combinaison amoxicilline/acide clavulanique qui se sont ultérieurement avérés ne pas présenter d'infection par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses n'appartenant pas à *Aspergillus* ont été signalées avec le test Platelia *Aspergillus* EIA des laboratoires Bio-Rad. Dès lors, les résultats de tests positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Amoxiclav Sandoz contient de l'aspartame, de l'alcool benzylique, du sorbitol, de l'anhydride sulfureux, du potassium, du glucose et du sodium.

*125 mg + 31,25 mg poudre pour suspension buvable*

Ce médicament contient 1,7 mg d'aspartam par ml de suspension reconstituée. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes atteints de phénylcétonurie.

Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

Ce médicament contient jusqu'à 0,6 mg d'alcool benzylique par ml de suspension 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.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Ce médicament contient 0,028 mg de sorbitol par ml de suspension reconstituée.

Ce médicament contient 20 ng d'anhydride sulfureux par ml de suspension reconstituée. Peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

Ce médicament contient 0,14 mg de glucose par ml de suspension reconstituée. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 1,35 mg de potassium par ml de suspension reconstituée. À prendre en

compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

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

#### *250 mg + 62,5 mg poudre pour suspension buvable*

Ce médicament contient 1,7 mg d'aspartam par ml de suspension reconstituée. L'aspartam contient une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les personnes atteints de phénylcétonurie.

Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

Ce médicament contient jusqu'à 0,6 mg d'alcool benzylique par ml de suspension 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.

Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Ce médicament contient 0,028 mg de sorbitol par ml de suspension reconstituée.

Ce médicament contient 20 ng d'anhydride sulfureux par ml de suspension reconstituée. Peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

Ce médicament contient 0,14 mg de glucose par ml de suspension reconstituée. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 2,7 mg de potassium par ml de suspension reconstituée. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

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

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

### Anticoagulants oraux

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

### Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion méthotrexate 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 une augmentation amoxicilline.

### Mycophénolate mofétil

Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil, une diminution de la concentration pré-dose du métabolite actif – l'acide mycophénolique (AMP) – d'environ 50 % a été rapportée suite au début du traitement oral par amoxicilline et acide clavulanique. La variation de la concentration pré-dose peut ne pas représenter avec exactitude les changements de l'exposition globale à l'AMP.

Par conséquent, il ne devrait normalement pas être nécessaire de modifier la dose de mycophénolate mofétil en l'absence de preuves cliniques d'un dysfonctionnement de la greffe. Toutefois, une surveillance clinique étroite s'imposera pendant l'association et peu de temps après l'interruption du traitement antibiotique.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3.). Les données limitées concernant l'utilisation de la combinaison amoxicilline/acide clavulanique pendant la grossesse chez des femmes n'indiquent pas qu'il y ait un risque augmenté de malformations congénitales. Dans une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée de la membrane fœtale avant terme, on a signalé que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique peut être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. Une éventuelle sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin ne la considère indispensable.

### Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne sait rien des effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité, si bien que l'allaitement pourrait devoir être arrêté. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. La combinaison amoxicilline/acide clavulanique ne doit être utilisée pendant l'allaitement qu'après une évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, des effets indésirables peuvent se produire (par ex. réactions allergiques, étourdissements, convulsions), qui peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

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

Les EI identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation d'Amoxiclav Sandoz sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de système d'organes.

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

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

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

Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ )

Très rare ( $< 1/10000$ )

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

<b>Infections et infestations</b>	
Candidose cutanéomuqueuse	Fréquent
Surprolifération de microorganismes non sensibles	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</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>Affections du système immunitaire<sup>10</sup></b>	
Œdème angioneurotique	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Maladie du sérum	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 gastro-intestinales</b>	
Diarrhée	Fréquent
Nausées <sup>3</sup>	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques <sup>4</sup>	Fréquence indéterminée
Langue noire vilieuse	Fréquence indéterminée
Décoloration des dents <sup>11</sup>	Fréquence indéterminée
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Augmentations de l'AST et/ou de l'ALT <sup>5</sup>	Peu fréquent
Hépatite <sup>6</sup>	Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique <sup>6</sup>	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 bulleuse exfoliative	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) <sup>9</sup>	Fréquence indéterminée
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)	Fréquence indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie <sup>8</sup>	Fréquence indéterminée
1 Voir rubrique 4.4	



2 Voir rubrique 4.4

3 Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Si des réactions gastro-intestinales se manifestent, elles peuvent être atténuées en prenant Amoxiclav Sandoz au cours d'un repas.

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

5 Une élévation modérée de l'AST et/ou de l'ALT a été notée chez des patients traités avec des antibiotiques de la famille des bêtalactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue.

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

7 Si une dermatite d'hypersensibilité se produit, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4).

8 Voir rubrique 4.9

9 Voir rubrique 4.4

10 Voir rubriques 4.3 et 4.4

11 Une décoloration superficielle des dents a été très rarement rapportée chez les enfants. Une bonne hygiène buccale peut aider à prévenir la décoloration des dents puisqu'elle peut habituellement être éliminée par 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, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet :

[www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes et signes d'un surdosage

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

Des convulsions peuvent se produire chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou qui reçoivent de fortes doses d'amoxicilline.

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

### Traitement de l'intoxication

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

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

### Mécanisme d'action

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

entraîne un affaiblissement de la paroi cellulaire, habituellement suivi de la lyse et de la mort des cellules.

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

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

#### Relation PK/PD

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

#### Mécanismes de résistance

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

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

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

#### Valeurs critiques

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

Micro-organisme	Valeurs critiques de sensibilité ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Sensibles	Intermédiaires	Résistants
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Staphylocoques coagulase négative <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$
Entérobactéries <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Anaérobies à Gram négatif <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Anaérobies à Gram positif <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Valeurs critiques non liées à l'espèce <sup>1</sup>	$\leq 2$	4-8	$> 8$
1 Les valeurs rapportées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les besoins des tests de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.			
2 Les valeurs rapportées sont les concentrations d'oxacilline.			
3 Les valeurs critiques reprises au tableau sont basées sur les valeurs critiques de l'ampicilline.			
4 La valeur critique de résistance de $R > 8$ mg/l garantit que tous les isolats possédant des mécanismes de résistance sont signalés comme résistants.			
5 Les valeurs critiques reprises au tableau sont basées sur les valeurs critiques de la benzylpénicilline.			

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et avec le temps pour des espèces sélectionnées, et une information locale sur la résistance est souhaitable, en particulier lorsqu'on traite des infections sévères. Il convient de demander au besoin un avis d'expert lorsque la prévalence locale

de la résistance est telle que l'utilité de l'agent peut être, du moins dans certaines infections, mise en doute.

<p><u>Espèces habituellement sensibles</u></p> <p><u>Microorganismes aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline) £ Staphylocoques coagulase négative (sensibles à la méticilline) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> et autres streptocoques bêta-hémolytiques Groupe des <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Microorganismes aérobies à Gram négatif</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microorganismes anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Espèces susceptibles de poser un problème de résistance acquise</u></p> <p><u>Microorganismes aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Microorganismes aérobies à Gram négatif</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Organismes à résistance naturelle</u></p> <p><u>Microorganismes aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Autres microorganismes</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance. £ Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants à la combinaison amoxicilline/acide clavulanique.</p>

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline ne doit pas être traité avec cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

<sup>2</sup> On a rapporté des souches de sensibilité diminuée dans certains pays de l'UE avec une fréquence supérieure à 10%.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Les deux composants sont rapidement et bien absorbés après administration orale. L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est optimisée lorsque le médicament est pris au début d'un repas. Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70%. Les profils plasmatiques des deux composants sont similaires et le délai d'obtention du pic plasmatique ( $T_{max}$ ) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude dans laquelle la combinaison amoxicilline/acide clavulanique (comprimés à 500 mg/125 mg, trois fois par jour) a été administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$ ET)					
Substance(s) active(s) administrée(s)	Dose	Cmax	Tmax *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicilline					
AMX/AC 500/125 mg	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 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12
AMX – amoxicilline, AC – acide clavulanique					
* Médiane (extrêmes)					

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

### Distribution

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

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

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

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

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

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

### Age

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire pour les enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans et pour les enfants plus âgés et les adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés) pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux administrations par jour en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale. Comme les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, la prudence s'impose lors du choix de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

### Sexe

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

### Insuffisance rénale

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

### Insuffisance hépatique

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

On n'a pas réalisé d'études de carcinogénicité avec Amoxiclav Sandoz ou ses composants.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique

Citrate trisodique

Aspartame (E 951)

Talc

Guar

Dioxyde de silicium

Arôme citron (contient du glucose, du sorbitol (E 420) et de l'anhydride sulfureux (E 220))

Arôme pêche-abricot (contient du sorbitol (E 420) et de l'anhydride sulfureux (E 220))

Arôme orange (contient de l'alcool benzylique)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

La suspension reconstituée est stable pendant 7 jours lorsqu'elle est conservée à 2-8°C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Poudre pour suspension buvable : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

La suspension reconstituée doit être conservée au réfrigérateur (2°C à 8°C) et utilisée dans les 7 jours.

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

Amoxiclav Sandoz 125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Le matériel de conditionnement primaire est constitué de

- Flacon en verre ambre, respectivement de 60 ml, 100 ml, 120 ml, avec marque annulaire
- Fermeture à visser avec membranes de scellage
- Cuillère doseuse (5 ml) en polypropylène ou seringue doseuse (5 ml) avec adaptateur en polyéthylène/polypropylène.

2 flacons de 6,75 g de poudre (pour préparer 2 x 75 ml de suspension)

2 flacons de 5,4 g de poudre (pour préparer 2 x 60 ml de suspension)

1 flacon de 9 g de poudre (pour préparer 100 ml de suspension)

1 flacon de 6,75 g de poudre (pour préparer 75 ml de suspension)

1 flacon de 5,4 g de poudre (pour préparer 60 ml de suspension)

1 flacon de 10,8 g de poudre (pour préparer 120 ml de suspension)

Amoxiclav Sandoz 250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Le matériel de conditionnement primaire est constitué de

- Flacon en verre ambre, respectivement de 60 ml, 100 ml, 120 ml, avec marque annulaire
- Fermeture à visser avec membranes de scellage
- Cuillère doseuse (5 ml) en polypropylène ou seringue doseuse (5 ml) avec adaptateur en polyéthylène/polypropylène.

2 flacons de 9,38 g de poudre (pour préparer 2 x 75 ml de suspension)  
2 flacons de 7,5 g de poudre (pour préparer 2 x 60 ml de suspension)  
1 flacon de 12,5 g de poudre (pour préparer 100 ml de suspension)  
1 flacon de 9,38 g de poudre (pour préparer 75 ml de suspension)  
1 flacon de 7,5 g de poudre (pour préparer 60 ml de suspension)  
1 flacon de 15,0 g de poudre (pour préparer 120 ml de suspension)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et 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. Ajouter le volume d'eau (indiqué ci-dessous), retournez le flacon et agitez-le bien. Vous pouvez aussi remplir le flacon d'eau jusqu'à juste sous la marque annulaire figurant sur le flacon, retourner le flacon et bien l'agiter, puis remplir d'eau exactement jusqu'à la marque annulaire, retourner le flacon et bien l'agiter à nouveau.

Dosage	Volume d'eau à ajouter lors de la reconstitution (ml)	Volume final de la suspension buvable reconstituée (ml)
<b>125 mg/31,25 mg/5 ml</b>		
	57	60
	71,25	75
	95	100
	114	120
<b>250 mg/62,5 mg/5 ml</b>		
	54	60
	67,5	75
	90	100
	108	120

Agitez convenablement le flacon avant chaque administration.

Après reconstitution, la suspension prête à l'emploi est blanc cassé.

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 MARCHE

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

**8. NUMEROS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Amoxiclav Sandoz 125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable : BE209045  
Amoxiclav Sandoz 250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable : BE209054

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

Date de première autorisation : 31 janvier 2000  
Date de dernier renouvellement : 5 décembre 2005

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

/2023