

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Levmentin 1000 mg/200 mg poudre pour solution injectable/pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1000 mg d'amoxicilline sous forme d'amoxicilline sodique et 200 mg d'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium.

La quantité de sodium par flacon est de 62,9 mg (2,7 mmol).

La quantité de potassium par flacon est de 39,3 mg (1,0 mmol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Flacons contenant une poudre stérile blanche à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Levmentin est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- infections sévères O.R.L. (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères)
- surinfection de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée)
- pneumonie aiguë communautaire
- cystite
- pyélonéphrite
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite
- infections intra-abdominales
- infections génitales de la femme.

Prophylaxie contre les infections associées aux interventions chirurgicales majeures chez l'adulte, telles que :

- l'appareil digestif
- la cavité pelvienne
- la tête et le cou
- le système biliaire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses sont exprimées en quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel.

La dose de Levmentin choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

- les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4)
- la sévérité et le foyer de l'infection
- l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

L'utilisation d'autres présentations de Levmentin (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et/ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Levmentin poudre pour solution injectable/pour perfusion fournit une dose quotidienne totale de 3 000 mg d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une formulation intraveineuse alternative de Levmentin afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique.

La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex. ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical (voir rubrique 4.4 sur le traitement prolongé).

Il convient de tenir compte des recommandations locales concernant la fréquence des prises d'amoxicilline/d'acide clavulanique.

Adultes et enfants \geq 40 kg

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

| | |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| En prophylaxie chirurgicale | <p>Pour les interventions de durée inférieure à 1 heure, la dose recommandée de Levmentin est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie (pour obtenir des doses de 2000 mg/200 mg, utiliser une autre formulation IV de Levmentin).</p> <p>Pour les interventions de durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée de Levmentin est de 1000 mg/200 mg à 2000 mg/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie, pouvant aller jusqu'à 3 doses de 1000 mg/200 mg en 24 heures.</p> <p>Les manifestations cliniques évidentes d'une infection lors de l'intervention nécessiteront l'administration postopératoire d'un traitement intraveineux ou oral normal.</p> |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Enfants < 40 kg

Doses recommandées :

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

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux

Les adaptations posologiques reposent sur la concentration maximale recommandée d'amoxicilline.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

Adultes et enfants ≥ 40 kg

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

Enfants < 40 kg

| | |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ClCr : 10 à 30 ml/min | 25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures. |
| ClCr < 10 ml/min | 25 mg/5 mg par kg toutes les 24 heures. |
| Hémodialyse | 25 mg/5 mg par kg toutes les 24 heures, plus une dose de 12,5 mg/2,5 mg par kg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées). |

Patients insuffisants hépatiques

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Levmentin est destiné à une administration intraveineuse

Levmentin peut être administré soit par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 min directement dans une veine ou en perfusion de 30 à 40 min. Levmentin n'est pas adapté à une administration intramusculaire.

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

Le traitement par Levmentin peut être débuté par une formulation intraveineuse et complété par une présentation orale appropriée, selon le patient.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines 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).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débiter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêtalactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité (dont des réactions anaphylactoïdes et des réactions cutanées sévères) graves et parfois fatales 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. Si une réaction allergique survient, le traitement par amoxicilline/acide clavulanique doit être interrompu et un autre traitement approprié, instauré.

Le syndrome d'entéocolite induite par les médicaments (SEIM) a été rapporté principalement chez des enfants recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8). Le SEIM est une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (1 à 4 heures après l'administration du médicament) en l'absence de symptômes allergiques cutanés ou respiratoires. Les autres symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, des diarrhées, une hypotension ou une leucocytose avec neutrophilie. Des cas sévères ont été rapportés incluant une évolution vers un choc.

En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, selon les recommandations officielles.

Cette présentation de Levmentin peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêtalactamines, sans médiation par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Comme aucune donnée spécifique sur le T>MIC n'est disponible et comme les données des présentations orales comparables sont insuffisantes, cette présentation (sans amoxicilline) peut ne pas convenir au traitement de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées (voir rubrique 4.8).

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.

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

L'utilisation prolongée de Levmentin peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles.

La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par Levmentin, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.

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

Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou

prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques (voir rubrique 4.8).

Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (voir rubrique 4.2).

De très rares cas de cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës) ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs.

La présence d'acide clavulanique dans Levmentin peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.

Il a été rapporté une positivation du test d'épreuve immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non-*Aspergillus* ont été signalées lors du test de dosage immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Ce médicament contient 62,9 mg (2,7 mmol) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Ce médicament contient 39,3 mg (1,0 mmol) de potassium par flacon. À prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

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

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de 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 de l'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 chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin la considère nécessaire.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des

muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'association amoxicilline-acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex. réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation de Levmentin sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe.

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

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

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Infections et infestations | |
| Candidose cutané-muqueuse | Fréquent |
| Développement excessif d'organismes non sensibles | Fréquence indéterminée |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| Leucopénie réversible (y compris neutropénie) | Rare |
| Thrombocytopénie | Rare |
| Agranulocytose réversible | Fréquence indéterminée |
| Anémie hémolytique | Fréquence indéterminée |
| Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick ¹ | Fréquence indéterminée |
| Affections du système immunitaire ¹⁰ | |
| Œdème de Quincke | Fréquence indéterminée |
| Anaphylaxie | Fréquence indéterminée |
| Maladie sérique | Fréquence indéterminée |
| Vascularite d'hypersensibilité | Fréquence indéterminée |
| Affections du système nerveux | |
| Étourdissements | Peu fréquent |
| Céphalées | Peu fréquent |
| Convulsions ² | Fréquence indéterminée |
| Méningite aseptique | Fréquence indéterminée |
| Affections cardiaques | |
| Syndrome de Kounis | Fréquence indéterminée |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <u>Troubles vasculaires</u> | |
| Thrombophlébite ³ | Rare |
| <u>Affections gastro-intestinales</u> | |
| Diarrhée | Fréquent |
| Nausée | Peu fréquent |
| Vomissements | Peu fréquent |
| Indigestion | Peu fréquent |
| Colite associée aux antibiotiques ⁴ | Fréquence indéterminée |
| Syndrome d'entérocolite induite par les médicaments | Fréquence indéterminée |
| Pancréatite aiguë | Fréquence indéterminée |
| <u>Affections hépatobiliaires</u> | |
| Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT ⁵ | Peu fréquent |
| Hépatite ⁶ | Fréquence indéterminée |
| Ictère cholestatique ⁶ | Fréquence indéterminée |
| <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané⁷</u> | |
| Éruption cutanée | Peu fréquent |
| Prurit | Peu fréquent |
| Urticaire | Peu fréquent |
| Érythème polymorphe | Rare |
| Syndrome de Stevens-Johnson | Fréquence indéterminée |
| Épidermolyse nécrosante suraiguë | Fréquence indéterminée |
| Dermatite bulleuse ou exfoliatrice | Fréquence indéterminée |
| Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ⁹ | Fréquence indéterminée |
| Syndrome DRESS (réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) | Fréquence indéterminée |
| Dermatose à IgA linéaire | Fréquence indéterminée |
| <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> | |
| Néphrite interstitielle | Fréquence indéterminée |
| Cristallurie ⁸ (incluant des lésions rénales aiguës) | Fréquence indéterminée |
| ¹ Voir rubrique 4.4. ² Voir rubrique 4.4. ³ Au site d'injection. ⁴ Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4). ⁵ Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue. ⁶ Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4). ⁷ En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, 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. | |

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 le système national de déclaration :

Belgique

Luxembourg

Agence Fédérale des Médicaments et des
Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles
Madou
Site internet:
www.notifierunefetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes de surdosage

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

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées.

Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêta-lactamase ; code ATC : J01CR02.

Mécanisme d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semisynthétique (antibiotique de la famille des bêtalactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaires.

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

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêta-lactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Mécanismes de résistance

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

- Inactivation par les bêta-lactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D
- Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

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

Valeurs critiques

Les concentrations critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

| Organisme | Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml) | | |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|-----------|
| | Sensible | Sensibilité intermédiaire | Résistant |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ¹ | ≤ 1 | - | > 1 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ | ≤ 1 | - | > 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ² | ≤ 2 | - | > 2 |
| Staphylocoques négatifs pour la coagulase ² | ≤ 0,25 | | > 0,25 |
| <i>Enterococcus</i> ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Streptocoque des groupes A, B, C, G ⁵ | ≤ 0,25 | - | > 0,25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | ≤ 0,5 | 1-2 | > 2 |
| Entérobactéries ^{1,4} | - | - | > 8 |
| Anaérobies à Gram négatif ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Anaérobies à Gram positif ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Concentrations critiques indépendantes de l'espèce ¹ | ≤ 2 | 4-8 | > 8 |

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

² Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'oxacilline.

³ Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de l'ampicilline.

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

⁵ Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les valeurs critiques de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces et il est souhaitable de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, en particulier pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Espèces habituellement sensibles</u></p> <p><u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline) £ Staphylocoques négatifs pour la coagulase (sensibles à la méthicilline) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> et autres streptocoques bêta-hémolytiques Groupe des <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>§ <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p> |
| <p><u>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème</u></p> <p><u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p><u>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>Espèces naturellement résistantes</u></p> <p><u>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></p> |

Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Autres

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.

£ Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

§ Toutes les souches résistants à l'amoxicilline, sans médiation par les bêta-lactamases, sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique

¹ Il est possible que cette présentation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (voir rubriques 4.2 et 4.4).

² L'existence de certaines souches de sensibilité diminuée a été rapportée dans certains pays de l'Union Européenne avec une fréquence supérieure à 10%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les résultats pharmacocinétiques d'études dans lesquelles l'association amoxicilline/acide clavulanique était administrée à des groupes de volontaires sains soit sous forme d'une injection intraveineuse en bolus de 500 mg/100 mg ou de 1000 mg/200 mg sont présentés ci-dessous.

| Paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm DS) | | | | | |
|--------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|-----------|--------------|-------------------------------------|
| <i>Injection intraveineuse en bolus</i> | | | | | |
| Dose administrée | Dose | Conc sérique pic moyen ($\mu\text{g/ml}$) | T 1/2 (h) | ASC (h.mg/l) | Récupération urinaire (% , 0 à 6 h) |
| | Amoxicilline | | | | |
| AMX/AC 500 mg/100 mg | 500 mg | 32,2 | 1,07 | 25,5 | 66,5 |
| AMX/AC 1000 mg/200 mg | 1000 mg | 105,4 | 0,9 | 76,3 | 77,4 |
| Acide clavulanique | | | | | |
| AMX/AC 500 mg/100 mg | 100 mg | 10,5 | 1,12 | 9,2 | 46,0 |
| AMX/AC 1000 mg/200 mg | 200 mg | 28,5 | 0,9 | 27,9 | 63,8 |
| AMX – amoxicilline, AC – acide clavulanique. | | | | | |

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 détectés 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.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament, pour l'un ou l'autre constituant. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique sont également trouvées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Il a été montré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent tous deux la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

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

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'association amoxicilline/acide clavulanique possède 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 heures suivant l'administration d'une dose unique de 500/100 mg ou une injection intraveineuse en bolus unique de 1000/200 mg. Diverses études ont montré 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 suivant 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 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'administration doit se limiter à deux fois par jour en raison de l'immaturation de la voie d'élimination rénale. En raison d'une probabilité accrue de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés, il convient de sélectionner la dose avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Patients insuffisants rénaux

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Une réduction plus prononcée de la clairance du médicament est observée pour l'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique, car une proportion supérieure d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit donc être sélectionnée de manière à éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant une concentration adéquate d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Patients insuffisants hépatiques

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

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.

Les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.

Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'association amoxicilline/acide clavulanique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Levmentin ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins, des fluides riches en protéines tels que les hydrolysats de protéines ou avec des émulsions lipidiques intraveineuses. S'ils sont prescrits en association avec un aminoglycoside, les deux antibiotiques ne doivent pas être mélangés dans la seringue, dans tout autre récipient ou set de perfusion intraveineuse à cause d'une perte d'activité de l'aminoglycoside dans ces conditions.

Les solutions de Levmentin ne doivent pas être mélangées à des solutions de glucose, de dextran ou de bicarbonate.

6.3 Durée de conservation

Poudre en flacons

3 ans

Flacons reconstitués (pour injection intraveineuse ou avant dilution pour perfusion)

La solution reconstituée (1 flacon avec 20 ml d'eau pour préparations injectables Ph. Eur.) doit être utilisée ou diluée immédiatement, dans les 20 minutes.

Dilution pour perfusion intraveineuse

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 2-3 heures à 25°C ou pendant 6 heures à 5°C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée (1 flacon reconstitué dilué dans un volume de 100 ml de liquide de perfusion) doit être utilisée immédiatement.

Les perfusions intraveineuses d'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être administrées dans différents solvants pour administration par voie intraveineuse. Les concentrations en antibiotiques demeurent satisfaisantes lorsque les solutions sont maintenues à 5°C et à température ambiante (25°C) dans le volume recommandé des solutions de perfusion listées ci-dessous.

Lorsqu'elles sont préparées et conservées à température ambiante (25°C), les perfusions doivent être administrées dans les délais indiqués dans le tableau suivant :

| <u>Perfusion intraveineuse</u> | <u>Durée de stabilité à 25C</u> | Lors d'un stockage à 5°C, la solution reconstituée de Levmentin peut être ajoutée aux poches à perfusion pré-réfrigérées contenant soit de l'eau pour préparations injectables Ph. Eur. soit du chlorure de sodium BP (0,9 % v/v) et peut être conservée pendant 6 heures maximum. La perfusion doit ensuite être administrée immédiatement après avoir atteint la température ambiante. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eau pour préparations injectables (Ph. Eur.) | 3 heures | |
| Solution à 0,9 % v/v de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse (9 mg/ml) | 3 heures | |
| Solution injectable composée de chlorure de sodium 1959 (solution de Ringer) | 2 heures | |
| Solution pour perfusion intraveineuse composée de lactate de sodium (solution de Ringer-Lactate:Hartmann's) | 2 heures | |
| Solution à 0,3 % v/v de chlorure de potassium et à 0,9 % v/v de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse (3 mg/ml et 9 mg/ml) | 2 heures | |

tituée de Levmentin peut être ajoutée aux poches à perfusion pré-réfrigérées contenant soit de l'eau pour préparations injectables Ph. Eur. soit du chlorure de sodium BP (0,9 % v/v) et peut être conservée pendant 6 heures maximum. La perfusion doit ensuite être administrée immédiatement après avoir atteint la température ambiante.

La stabilité des solutions de Levmentin dépend de la concentration. Lorsque l'utilisation de solutions plus concentrées est nécessaire, la durée de stabilité doit être ajustée en conséquence.

Levmentin est moins stable dans des perfusions contenant du glucose, du dextran ou du bicarbonate. Les solutions reconstituées de l'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être injectées dans la tubulure d'un goutte-à-goutte sur une période de 3 à 4 min.

Toute solution résiduelle d'antibiotique doit être éliminée.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 20 ml en verre incolore (Type II) avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle (Type I) et bague d'étanchéité anti-effraction.
Emballage de 1 ou 10 flacon(s) de 20 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour usage unique. Jeter toute solution inutilisée.

La reconstitution/dilution doit être faite dans des conditions aseptiques. La solution doit être inspectée visuellement pour la présence de particules et de décoloration avant administration. La solution ne doit être utilisée que si la solution est limpide et exempte de particules.

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

Préparation des solutions pour injection intraveineuse

L'eau pour préparations injectables Ph.Eur. est le solvant à utiliser. Levmentin 1000 mg/200 mg doit être dissous dans 20 ml de solvant, ce qui conduit à la préparation d'environ 20,9 ml de solution pour usage unique.

Une coloration rose transitoire peut se développer ou non pendant la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores à jaunâtres.

Levmentin pour injection en bolus doit être administré dans les 20 minutes suivant la reconstitution.

Préparation des solutions pour perfusion intraveineuse

Levmentin doit être reconstitué comme décrit ci-dessus pour l'injection. La solution reconstituée doit être ajoutée immédiatement à 100 ml de liquide de perfusion en utilisant une minipoche ou un perfuseur à burette.

Les flacons de Levmentin ne sont pas adaptés à une administration multidose.

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

Laboratoires DELBERT
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

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

BE135213

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

Date de première autorisation : 3 septembre 1986

Date de dernier renouvellement : 17 décembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Approbation : 05/2023.