

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CLAVUJECT 1.2, poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion (IV)**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amoxicilline ..... 1 g  
Sous forme d'amoxicilline sodique  
Acide clavulanique ..... 200 mg  
Sous forme de clavulanate de potassium

Pour 1 flacon.

Excipients à effet notoire :

Sodium : 72,2 mg (3,1 mmol) par flacon.

Potassium : 39,3 mg (1,0 mmol) par flacon.

Solvant : Eau pour Préparations Injectables BP .....20 ml

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

CLAVUJECT 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),
- exacerbation 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 des infections post-opératoires chez l'adulte, impliquant :

- 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 CLAVUJECT 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 formulations d'Amoxicilline/Acide Clavulanique (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).

CLAVUJECT poudre pour solution injectable ou pour perfusion fournit une dose quotidienne totale de 3 g 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 autre formulation intraveineuse d'Amoxicilline/Acide Clavulanique 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 ≥ 40 kg**

Pour le traitement des infections, comme indiqué à la rubrique 4.1 : 1 g/200 mg toutes les 8 heures.

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| En prophylaxie chirurgicale | <p>Pour les interventions de durée inférieure à 1 heure, la dose recommandée d'Amoxicilline/Acide Clavulanique est de 1 g/200 mg à 2 g/200 mg administrée à l'induction de l'anesthésie (pour obtenir des doses de 2 g/200 mg, utiliser une autre formulation IV d'Amoxicilline/Acide Clavulanique).</p> <p>Pour les interventions de durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée d'Amoxicilline/Acide Clavulanique est de 1 g/200 mg à 2 g/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie, pouvant aller jusqu'à 3 doses de 1 g/200 mg en 24 heures.</p> <p>Les signes cliniques d'infection au cours de l'intervention nécessiteront l'administration postopératoire d'un traitement curatif intraveineux ou oral.</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 : 10 à 30 ml/min | Dose initiale de 1 g/200 mg, puis 500 mg/100 mg deux fois par jour                                                                                                                                                        |
| ClCr < 10 ml/min      | Dose initiale de 1 g/200 mg, puis 500 mg/100 mg toutes les 24 heures                                                                                                                                                      |
| Hémodialyse           | Dose initiale de 1 g/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**

CLAVUJECT est destiné à une administration intraveineuse.

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

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

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

Pour les instructions concernant la reconstitution et la 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 bêta-lactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).
- Antécédents d'ictère/atteinte hépatique liés à l'association amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

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

Avant de débuter 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 bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. 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. La survenue

de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté.

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 formulation de CLAVUJECT peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêta-lactamines, 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 formulations orales comparables sont insuffisantes, cette formulation (sans ajout supplémentaire d'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 CLAVUJECT 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 CLAVUJECT, 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, CLAVUJECT 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 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 rubrique 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 CLAVUJECT 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 positivité 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 diagnostiques.

Ce médicament contient 72,2 mg (3,1 mmol) de sodium par flacon. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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 suivant un régime hypokaliémiant.

#### **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 co-administration 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.

##### **Probenécide**

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 des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin 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 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 nécrasante chez les nouveau-nés. L'éventualité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin ne 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. 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 Amoxicilline/Acide Clavulanique 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)

|                                                                       |                        |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Infections et infestations</b>                                     |                        |
| Candidose cutanéomuqueuse                                             | Fréquent               |
| Développement excessif d'organismes 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 |
| Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick <sup>1</sup> | Fréquence indéterminée |
| <b>Affections du système immunitaire<sup>10</sup></b>                 |                        |
| Œdème de Quincke                                                      | Fréquence indéterminée |
| Anaphylaxie                                                           | Fréquence indéterminée |
| Maladie sérique                                                       | Fréquence indéterminée |
| Vascularite d'hypersensibilité                                        | Fréquence indéterminée |
| <b>Affections du système nerveux</b>                                  |                        |
| Étourdissements                                                       | Peu fréquent           |
| Céphalées                                                             | Peu fréquent           |
| Convulsions <sup>2</sup>                                              | Fréquence indéterminée |
| Méningite aseptique                                                   | Fréquence indéterminée |
| <b>Troubles vasculaires</b>                                           |                        |
| Thrombophlébite <sup>3</sup>                                          | Rare                   |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                                 |                        |
| Diarrhée                                                              | Fréquent               |
| Nausée                                                                | Peu fréquent           |
| Vomissements                                                          | Peu fréquent           |
| Indigestion                                                           | Peu fréquent           |
| Colite associée aux antibiotiques <sup>4</sup>                        | Fréquence indéterminée |
| <b>Affections hépatobiliaires</b>                                     |                        |
| Elévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT <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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |
| Éruption cutanée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Peu fréquent           |
| Prurit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Peu fréquent           |
| Urticaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Peu fréquent           |
| Érythème polymorphe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Rare                   |
| Syndrome de Stevens-Johnson                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Fréquence indéterminée |
| Epidermolyse nécrosante suraiguë                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fréquence indéterminée |
| Dermatite bulleuse ou exfoliatrice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Fréquence indéterminée |
| Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fréquence indéterminée |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |
| Néphrite interstitielle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Fréquence indéterminée |
| Cristallurie <sup>8</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Fréquence indéterminée |
| <sup>1</sup> Voir rubrique 4.4<br><sup>2</sup> Voir rubrique 4.4<br><sup>3</sup> Au site d'injection<br><sup>4</sup> Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4)<br><sup>5</sup> 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.<br><sup>6</sup> Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4).<br><sup>7</sup> En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4).<br><sup>8</sup> Voir rubrique 4.9<br><sup>9</sup> Voir rubrique 4.4<br><sup>10</sup> Voir rubriques 4.3 et 4.4 |                        |

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

## **4.9. Surdosage**

### **Signes et symptômes 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 de la sonde (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. PROPRIETES 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 bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie

de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structuraux 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 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> <sup>1</sup>                      | ≤ 1                                      | -                         | > 1       |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>                       | ≤ 1                                      | -                         | > 1       |
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>                       | ≤ 2                                      | -                         | > 2       |
| Staphylocoques négatifs pour la coagulase <sup>2</sup>          | ≤ 0,25                                   |                           | > 0,25    |
| <i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>                                | ≤ 4                                      | 8                         | > 8       |
| Streptocoque des groupes A, B, C, G <sup>5</sup>                | ≤ 0,25                                   | -                         | > 0,25    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>                    | ≤ 0,5                                    | 1-2                       | > 2       |
| Entérobactéries <sup>1,4</sup>                                  | -                                        | -                         | > 8       |
| Anaérobies à Gram négatif <sup>1</sup>                          | ≤ 4                                      | 8                         | > 8       |
| Anaérobies à Gram positif <sup>1</sup>                          | ≤ 4                                      | 8                         | > 8       |
| Concentrations critiques indépendantes de l'espèce <sup>1</sup> | ≤ 2                                      | 4-8                       | > 8       |

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'oxacilline.

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

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

<sup>5</sup> Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations 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.

### **Classes**



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b><u>Espèces habituellement sensibles</u></b></p> <p><b>Aérobies à Gram positif</b></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Gardnerella vaginalis</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)<sup>£</sup></p> <p><i>Staphylocoques à coagulase négative</i> (sensibles à la méthicilline)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup></p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> et autres streptocoques bêta-hémolytiques</p> <p>Groupe des <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i></p> <p><i>Capnocytophaga</i> spp.</p> <p><i>Eikenella corrodens</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i><sup>§</sup></p> <p><i>Pasteurella multocida</i></p> |
| <p><b>Anaérobies</b></p> <p><i>Bacteroides fragilis</i></p> <p><i>Fusobacterium nucleatum</i></p> <p><i>Prevotella</i> spp.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b><u>Espèces inconstamment sensibles</u></b><br/>(résistance acquise &gt; 10 %)</p> <p><b>Aérobies à Gram positif</b></p> <p><i>Enterococcus faecium</i><sup>§</sup></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i></p> <p><i>Proteus mirabilis</i></p> <p><i>Proteus vulgaris</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b><u>Espèces naturellement résistantes</u></b></p> <p><b>Aérobies à Gram négatif</b></p> <p><i>Acinetobacter</i> sp.</p> <p><i>Citrobacter freundii</i></p> <p><i>Enterobacter</i> sp.</p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas</i> sp.</p> <p><i>Serratia</i> sp.</p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><b>Autres</b></p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i></p> <p><i>Chlamydophila psittaci</i></p> <p><i>Coxiella burnetti</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><sup>§</sup> Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.</p> <p><sup>£</sup> Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique.</p> <p><sup>§</sup> Toutes les souches résistantes à l'amoxicilline, sans médiation par les bêta-lactamases, sont résistantes à l'association amoxicilline/acide clavulanique.</p> <p><sup>1</sup> Il est possible que cette présentation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de <i>Streptococcus pneumoniae</i> résistant à la pénicilline (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p><sup>2</sup> L'existence de certaines souches de sensibilité diminuée a été rapportée dans certains pays de l'Union Européenne avec une fréquence supérieure à 10%.</p>                                                     |

## 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 1 g/200 mg sont présentés ci-dessous.

| Paramètres pharmacocinétiques moyens ( $\pm$ DS)<br><i>Injection intraveineuse en bolus</i> |              |                                            |                     |              |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|---------------------|--------------|-------------------------------------|
| Dose administrée                                                                            | Amoxicilline |                                            |                     |              |                                     |
|                                                                                             | Dose         | Conc. sérique moyenne au pic ( $\mu$ g/ml) | T $\frac{1}{2}$ (h) | ASC (h.mg/l) | Récupération urinaire (% , 0 à 6 h) |
| AMX/AC 500 mg/100 mg                                                                        | 500 mg       | 32,2                                       | 1,07                | 25,5         | 66,5                                |
| AMX/AC 1 g/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 1 g/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 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 1 g/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'immaturité 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 CLAVUJECT ou ses constituants.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Poudre : aucun.

Solvant : eau pour préparations injectables.

### **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.

CLAVUJECT ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins ni avec d'autres liquides protéiques tels que les hydrolysats de protéine ou les émulsions lipidiques intraveineuses. Dans le cas où CLAVUJECT serait prescrit avec un aminoglycoside, ces deux antibiotiques ne doivent pas être mélangés, ni dans la seringue, ni dans le flacon de perfusion ni dans le nécessaire de perfusion, car cela entraînerait une perte d'activité de l'aminoglycoside.

Les solutions de CLAVUJECT ne doivent pas être mélangées avec des perfusions contenant du glucose, du dextran ou du bicarbonate.

### **6.3. Durée de conservation**

Poudre en flacon : 2 ans.

Solution reconstituée avec le solvant (pour injection intra-veineuse ou avant dilution pour perfusion) :

La solution reconstituée (avec le solvant contenant 20 ml d'eau pour préparations injectables) doit être utilisée ou diluée immédiatement, ou au maximum dans les 20 minutes.

Solution diluée pour perfusion intraveineuse :

La stabilité physicochimique après dilution a été démontrée pendant 2-3 heures à une température de 25 °C, ou à 8 heures à une température de 5 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée (1 flacon reconstitué, dilué dans un liquide de perfusion d'un volume de 100 ml minimum) doit être utilisée immédiatement.

Les perfusions par voie intraveineuse d'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être préparées à l'aide de différents liquides de perfusion. La conservation des solutions reconstituées d'antibiotiques, à une température de 5 °C ou à température ambiante (25 °C), dans les volumes recommandés des solutions injectables indiquées ci-dessous, maintient une concentration d'antibiotique satisfaisante. Si le produit reconstitué, dilué est conservé à une température de 25°C, les durées de perfusion ne devraient pas dépasser les durées indiquées dans le tableau ci-dessous :

| <u>Solutions pour perfusion intraveineuse</u>                                                                       | <u>Stabilité à 25 °C (heures)</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Eau pour préparations injectables                                                                                   | 3 heures                          |
| Solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml)                                       | 3 heures                          |
| Solution injectable composée de chlorure de sodium (solution de Ringer)                                             | 2 heures                          |
| Solution de lactate de sodium (Ringer–Lactate : Hartmann's)                                                         | 2 heures                          |
| Solution composée de chlorure de potassium à 0,3 % et de solution de chlorure de sodium à 0,9% (3 mg/ml et 9 mg/ml) | 2 heures                          |

Pour une conservation à une température de 5 °C, les solutions reconstituées de CLAVUJECT IV peuvent être transférées dans des poches pour perfusion pré-réfrigérées contenant soit une eau pour préparations injectables, soit une solution de chlorure de sodium (0,9 %), et peuvent alors être conservées jusqu'à 8 heures. Les solutions pour perfusion doivent par la suite être administrées immédiatement après avoir atteint le niveau de la température ambiante.

La stabilité des solutions de CLAVUJECT IV dépend de leur concentration. Dans le cas où le recours à des solutions plus concentrées s'avère nécessaire, la durée de stabilité doit être ajustée en conséquence.

CLAVUJECT IV est moins stable lorsqu'il est utilisé en perfusion avec des solutions injectables à base de glucose, de dextran ou de bicarbonate. Les solutions reconstituées d'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être injectées dans le système de goutte-à-goutte pendant 3 à 4 minutes.

Toute solution antibiotique non utilisée doit être éliminée.

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

Avant ouverture :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Tenir hors de la portée des enfants.

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

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

Flacon de verre transparent (de type III) d'un volume de 20 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc en bromobutyle et un opercule de sécurité + 20 ml de solvant en ampoule (verre).

Boîte de de 1 flacon.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

A usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

La reconstitution/dilution doit être faite dans des conditions aseptiques. Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement afin de s'assurer qu'elle ne contient aucune particule et ne présente aucune altération de la couleur. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et qu'aucune particule n'est visible.

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 est le solvant à utiliser. CLAVUJECT doit être dissous dans 20 ml de solvant, ce qui conduit à la préparation d'environ 20,9 ml de solution pour administration en dose unique. Une coloration rose transitoire peut se développer ou non pendant la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores ou jaunes.

CLAVUJECT doit être administré dans les 20 minutes suivant la reconstitution.

#### **Préparation des solutions pour perfusion intraveineuse**

Les flacons de CLAVUJECT ne sont pas adaptés à une administration multi-dose.

CLAVUJECT 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 petite poche ou un perfuseur à burette.

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

#### **IMEX PHARMA**

Rose Belle Building, Unit 3

Rose Belle Business Park

Mauritius

### **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

12/12/2019

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I