

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ospamox® 1000 mg, comprimés pelliculés, B/12

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composants	Quantité unitaire (mg)
Noyau	
<u>Principe actif</u>	
Amoxicilline trihydratée correspondant à 1000 mg d'amoxicilline	: 1148,000
<u>Excipients</u>	
Stéarate de magnésium	: 10,000
Polyvidone	: 25,500
Carboxyméthylamidon sodique	: 40,000
Cellulose microcristalline	: 121,000
Enrobage	
Dioxyde de titane	: 0,680
Talc	: 1,070
Hypromellose (Méthylhydroxypropylcellulose)	: 4,250

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- Sinusite bactérienne aiguë
- Otite moyenne aiguë
- Angine et pharyngite aiguës à streptocoque
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique
- Pneumonie communautaire acquise
- Cystite aigüe
- Bactériurie asymptomatique gravidique
- Pyélonéphrite aigüe
- Fièvre typhoïde et paratyphoïde
- Abscess dentaire avec cellulite
- Infections articulaires sur prothèses
- Éradication de *Helicobacter pylori*
- Maladie de Lyme.

Ospamox est aussi indiqué dans la prophylaxie de l'endocardite.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose d'amoxicilline choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte:

- Les pathogènes suspectés 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.

La durée du traitement dépendra du type d'infection et de la réponse du patient au traitement, et doit généralement être la plus courte possible. Certaines infections imposent un traitement prolongé (voir rubrique 4.4 sur le traitement prolongé).

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Indication*	Dose*
Sinusite bactérienne aiguë	250 mg à 500 mg toutes les 8 heures ou 750 mg à 1 g toutes les 12 heures
Bactériurie asymptomatique gravidique	
Pyélonéphrite aiguë	Pour les infections sévères 750 mg à 1 g toutes les 8 heures
Abcès dentaire avec cellulite	Les cystites aiguës peuvent être traitées avec 3g deux fois par jour pendant un jour
Cystite aiguë	
Otite moyenne aiguë	500 mg toutes les 8 heures, 750 mg à 1 g toutes les 12 heures Pour les infections sévères 750 mg à 1 g toutes les 8 heures pendant 10 jours
Angine/pharyngite aiguës à streptocoque	
Exacerbations aiguës de bronchite chronique	
Pneumonie communautaire	500 mg à 1 g toutes les 8 heures
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	500 mg à 2 g toutes les 8 heures
Infections articulaires sur prothèses	500 mg à 1 g toutes les 8 heures

Prophylaxie de l'endocardite	2 g par voie orale, une dose unique 30 à 60 minutes avant l'intervention
Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg à 1 g deux fois par jour en association avec un inhibiteur de la pompe à protons (comme l'oméprazole ou le lansoprazole) et un autre antibiotique (comme la clarithromycine ou le métronidazole) pendant 7 jours
Maladie de Lyme (voir rubrique 4.4)	Phase précoce: 500 mg à 1 g toutes les 8 heures jusqu'à un maximum de 4 g/jour en doses fractionnées pendant 14 jours (10 à 21 jours) Phase tardive (atteinte systémique): 500 mg à 2 g toutes les 8 heures jusqu'à un maximum de 6 g/jour en doses fractionnées pendant 10 à 30 jours
*Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques officielles pour chaque indication.	

Enfants < 40 kg

Les enfants peuvent être traités par de l'amoxicilline sous forme de gélules, comprimés dispersibles ou suspension.

Pour les enfants pesant 40 kg ou plus, la posologie adulte doit être prescrite.

Posologies recommandées :

Indication ⁺	Dose ⁺
Sinusite bactérienne aiguë	20 à 90 mg/kg/jour en plusieurs prises*
Otite moyenne aiguë	
Pneumonie communautaire	
Cystite aiguë	
Pyélonéphrite aiguë	
Abcès dentaire avec cellulite	
Angine/pharyngite aiguës à streptocoque	40 à 90 mg/kg/jour en plusieurs prises*
Fièvre typhoïde et paratyphoïde	100 mg/kg/jour en trois prises
Prophylaxie de l'endocardite	50 mg/kg par voie orale, une dose unique 30 à 60 minutes avant l'intervention
Maladie de Lyme (voir rubrique 4.4)	Phase précoce: 25 à 50 mg/kg/jour en trois prises pendant 10 à 21 jours Phase tardive (atteinte systémique): 100 mg/kg/jour en trois prises pendant 10 à 30 jours
⁺ Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques officielles pour chaque indication. ^{**} Le schéma posologique en 2 prises par jour ne doit être envisagé que pour les posologies les plus élevées.	

Patient âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Posologie en cas d'insuffisance rénale:

DFG (ml/min)	Adultes et enfants ≥ 40 kg	Enfants < 40 kg [#]
Supérieur à 30	Aucune adaptation nécessaire	Aucune adaptation nécessaire

10 à 30	Maximum 500 mg 2 fois/jour	15 mg/kg 2 fois/jour (maximum 500 mg 2 fois/jour)
Inférieur à 10	Maximum 500 mg/jour	15 mg/kg en une seule prise par jour (maximum 500 mg)
# Dans la majorité des cas, le traitement parentéral est préférable.		

Patients hémodialysés

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

	Hémodialyse
Adultes et enfants ≥ 40 kg	15 mg/kg/jour en une seule prise par jour. Avant l'hémodialyse, une dose supplémentaire de 15 mg/kg doit être administrée. Afin de rétablir les concentrations du médicament dans la circulation, une autre dose de 15 mg/kg doit être administrée après l'hémodialyse.

Patients sous dialyse péritonéale

Maximum 500 mg/jour d'amoxicilline.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique:

Utiliser avec précaution et surveiller la fonction hépatique régulièrement (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mode d'administration

VOIE ORALE.

L'absorption n'est pas réduite par la prise d'aliments.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale conformément aux posologies recommandées avec les formes intraveineuses, et poursuivi avec les préparations orales.

Les comprimés pelliculés d'amoxicilline doivent être pris, sans les croquer, avec du liquide (exemple un verre d'eau).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, 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. céphalosporine, carbapénème ou monobactame).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Avant de débuter un traitement par amoxicilline, 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 (y compris des effets indésirables anaphylactoïdes et cutanés sévères) graves 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 et la mise en oeuvre d'un autre traitement adapté.

Micro-organismes non sensibles

L'amoxicilline n'est pas adaptée au traitement de certains types d'infections sauf si le pathogène est déjà documenté et connu comme étant sensible à l'amoxicilline, ou s'il y a une très grande probabilité que le pathogène y soit sensible (voir rubrique 5.1). Ceci concerne en particulier le traitement de patients ayant des infections urinaires et des infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge.

Convulsions

Des convulsions peuvent apparaître chez les patients insuffisant rénaux ou recevant des doses élevées ou chez les patients présentant des facteurs de prédisposition (par ex. antécédents de convulsions, épilepsie traitée, troubles méningés) (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, la dose doit être adaptée selon le degré d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées

L'apparition en début de 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 impose l'arrêt de l'amoxicilline et contre-indique toute administration ultérieure de ce médicament.

L'amoxicilline 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.

Réaction de Jarisch-Herxheimer

Des réactions de Jarisch-Herxheimer ont été observées après traitement de la maladie de Lyme par amoxicilline (voir rubrique 4.8). Il s'agit d'une conséquence directe de l'activité bactéricide de l'amoxicilline sur la bactérie responsable de la maladie de Lyme, le spirochète *Borrelia burgdorferi*. Les patients devront être rassurés sur le fait qu'il s'agit d'une conséquence fréquente et en général spontanément résolutive du traitement antibiotique de la maladie de Lyme.

Prolifération de micro-organismes non-sensibles

Une utilisation prolongée peut entraîner occasionnellement la prolifération d'organismes nonsensibles.

Des colites associées aux antibiotiques, ont été rapportées avec presque tous les agents antibactériens: leur sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant des diarrhées pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée à un antibiotique, la prise d'amoxicilline 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.

Traitement prolongé

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique. Une élévation des enzymes hépatiques et des modifications dans la numération sanguine ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Anticoagulants

De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline. 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).

Cristallurie

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 de l'amoxicilline. Chez des patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Interférence avec les tests diagnostics

Des taux élevés d'amoxicilline dans le sérum et les urines sont susceptibles d'affecter certains tests de laboratoire. En raison des concentrations élevées d'amoxicilline dans les urines, des résultats faussement positifs sont fréquents avec les méthodes chimiques.

Lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines pendant un traitement par l'amoxicilline, la méthode enzymatique avec la glucose oxydase doit être utilisée.

La présence d'amoxicilline peut fausser les résultats des dosages d'oestriol chez la femme enceinte.

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

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.

Allopurinol

L'administration concomitante d'allopurinol lors d'un traitement avec de l'amoxicilline peut augmenter la probabilité de réactions cutanées allergiques.

Tétracyclines

Les tétracyclines et d'autres médicaments bactériostatiques peuvent interférer avec les effets bactéricides de l'amoxicilline.

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont souvent administrés de façon concomitante 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 dans la littérature chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une co-administration est nécessaire, le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline doit être étroitement surveillé. 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Les données limitées sur l'utilisation de l'amoxicilline chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. L'amoxicilline peut être utilisée chez la femme enceinte si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels associés au traitement.

Allaitement

L'amoxicilline est excrétée dans le lait maternel en petites quantités avec un risque possible de sensibilisation.

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'amoxicilline ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

Fertilité

Il n'y a aucune donnée relative aux effets de l'amoxicilline sur la fertilité humaine. Les études sur la reproduction menées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

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

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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 éruptions cutanées.

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation de l'amoxicilline 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 fréquents	($\geq 1/10$)
Fréquents	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Peu fréquents	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Rares	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Très rares	($< 1/10\ 000$)
Inconnus	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Infection et infestation

Très rare Candidose cutanéomuqueuse

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare Leucopénie réversible (y compris neutropénie sévère ou agranulocytose),
anémie hémolytique et thrombocytopénie réversibles.
Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick (voir rubrique

4.4).

Affections du système immunitaire

Très rare	Des réactions allergiques sévères, incluant oedème de Quincke, anaphylaxie, maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4).
Inconnu	Réaction de Jarisch-Herxheimer (voir rubrique 4.4)

Affections du système nerveux

Très rare	Hyperkinésie, vertiges et convulsions (voir rubrique 4.4)
Inconnu	Méningite aseptique

Affections gastro-intestinales

Données d'études cliniques

Fréquent*	Diarrhées et nausées
Peu fréquent*	Vomissements

Données post-commercialisation

Très rare	Colite associée aux antibiotiques (incluant colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique, voir rubrique 4.4). Langue noire velue
-----------	---

Affections hépatobiliaires

Très rare	Hépatite et ictère cholestatique. Augmentation modérée des ASAT et/ou des ALAT.
-----------	--

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Données d'études cliniques

Fréquent	Eruption cutanée
Peu fréquent	Urticaire et prurit

Données post-commercialisation

Très rare	Réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse et exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4) et des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux.
-----------	--

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare	Néphrite interstitielle, cristallurie (voir rubriques 4.4 et 4.9)
-----------	---

#Une coloration dentaire superficielle a été rapportée chez les enfants. Une bonne hygiène buccale peut aider à prévenir la coloration dentaire, habituellement réversible après brossage des dents

4.9. Surdosage

Symptômes de surdosage :

Des symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements et diarrhée) et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Des cas de cristallurie à l'amoxicilline, conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés. Des convulsions peuvent survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale ou ceux recevant des doses élevées (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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 peut être éliminée par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens β -lactames, pénicillines à spectre étendu.

Code ATC: J01CA04

Mécanisme d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique de la famille des bêtalactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines de liaison aux pénicillines 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 une fragilisation de la paroi cellulaire, souvent suivie 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.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Pour l'amoxicilline, le temps au-delà de la CMI ($T > CMI$) est le paramètre pharmacodynamique clé pour la prévision d'un succès clinique et bactériologique.

Mécanisme de résistance

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

- L'inactivation par les bêta-lactamases bactériennes
- La 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 ou favoriser une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

Concentrations critiques

Concentrations critiques pour l'amoxicilline établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) version 5.0.

Organisme	Valeurs limites de sensibilité (mg/l)	
	Sensible $\leq$	Resistant $>$
Enterobactéries	8 ¹	8
Staphylococcus spp.	Remarque ^{2,3}	Remarque ^{2,3}
Enterococcus spp. ³	4	8

Streptococcus groupes A, B, C et G	Remarque ⁵	Remarque ⁵
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Remarque ⁶	Remarque ⁶
Streptocoques du groupe <i>Viridans</i>	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁷	2 ⁷
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Remarque ⁸	Remarque ⁸
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ⁹	Remarque ⁹	Remarque ⁹
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Anaérobies à Gram positif sauf <i>Clostridium difficile</i> ¹⁰	4	8
Anaérobies à Gram négatif ¹⁰	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ¹¹	0,125 ¹¹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
<i>Aerococcus sanguinicola et urinae</i>	Remarque ¹²	Remarque ¹²
<i>Kingella kingae</i>	0,125 ¹³	0,125 ¹³
Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique (Concentrations critiques non liées à l'espèce)	2	8

¹ Les souches sauvages d'Entérobactéries sont classées comme sensibles aux aminopénicillines. Certains pays préfèrent classer les souches sauvages isolées d'*E. coli* et de *P. mirabilis* dans la catégorie intermédiaire. Dans ce cas-là, il convient d'utiliser la valeur critique CMI S ≤ 0,5 mg/L.

² La plupart des staphylocoques sont des producteurs de pénicillinase, et sont résistants à la benzylpénicilline, à la phénoxyméthylpénicilline, à l'ampicilline, à l'amoxicilline, à la pipéracilline et à la ticarcilline. Les isolats négatifs pour la pénicillinase et sensibles à la méthicilline peuvent être rapportés sensibles à ces agents. Les isolats positifs à la pénicillinase et à la méthicilline sont sensibles aux associations d'inhibiteurs de la bêta-lactamase et aux isoxazolympénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline). Les isolats résistants à la méthicilline sont, à quelques exceptions près, résistants à tous les agents bêta-lactamines.

³ La souche *S. saprophyticus* sensible à l'ampicilline est méca-négative et sensible à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la pipéracilline (sans ou avec un inhibiteur de la bêta-lactamase)

⁴ La sensibilité à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la pipéracilline avec ou sans inhibiteur de la bêta-lactamase peut être déduite de l'ampicilline.

⁵ La sensibilité des groupes de streptocoques A, B, C et G aux pénicillines est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline à l'exception de la phénoxyméthylpénicilline et des isoxazolympénicillines pour le groupe de streptocoques B.

⁶ Les valeurs critiques pour les pénicillines autres que la benzylpénicilline ne concernent que les isolats autres que la méningite. Les isolats entièrement sensibles à la benzylpénicilline (CMI ≤ 0,06 mg / l et / ou sensibles à l'écran de disque d'oxacilline) peuvent être déclarés sensibles aux agents bêta-lactamines pour lesquels des points d'arrêt cliniques sont listés. Pour les isolats classés comme intermédiaires à l'ampicilline, éviter le traitement par voie orale avec de l'amoxicilline, de l'amoxicilline ou de l'amoxicilline-acide clavulanique. Susceptibilité déduite de la CMI de l'ampicilline.

⁷ Les valeurs critiques reposent sur l'administration intraveineuse. Les isolats bêta-lactamase-positifs doivent être rapportés comme résistants à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la pipéracilline sans inhibiteurs. Des tests basés sur une

- céphalosporine chromogénique peuvent être utilisés pour détecter la bêta-lactamase.
- ⁸ La plupart des *M. catarrhalis* produisent de la bêta-lactamase, bien que la production de bêta-lactamase soit lente et puisse donner des résultats mitigés avec des tests *in vitro*. Les producteurs de bêta-lactamases doivent être déclarés résistants aux pénicillines et aux aminopénicillines sans inhibiteurs.
 - ⁹ Toujours tester la bêta-lactamase. Si positif, déclarez résistant à la benzylpénicilline, à l'ampicilline et à l'amoxicilline. Des tests basés sur une céphalosporine chromogène peuvent être utilisés pour détecter la bêta-lactamase. La sensibilité des isolats négatifs à la bêta-lactamase à l'ampicilline et à l'amoxicilline peut être déduite de la benzylpénicilline.
 - ¹⁰ La sensibilité à l'ampicilline, à l'amoxicilline, à la pipéracilline et à la ticarcilline peut être déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.
 - ¹¹ Les valeurs critiques reposent sur les valeurs des seuils épidémiologiques (ECOFF), qui font la distinction entre les isolats de souches sauvages et les isolats ayant une sensibilité diminuée.
 - ¹² Sensibilité inférieure de la sensibilité à l'ampicilline.
 - ¹³ La sensibilité peut être déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, en particulier pour le traitement d'infections graves. Si nécessaire, un expert doit être consulté si les informations sur la prévalence locale mettent en question l'efficacité d'un antibiotique dans certains types d'infections.

Sensibilité <i>in vitro</i> des micro-organismes à l'amoxicilline
Espèces généralement sensibles
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Streptocoque beta-hémolytique (groupe A,B,C et G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Aérobies à Gram positif</u> Staphylocoques coagulase négatif <i>Staphylococcus aureus</i> £ <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptocoques du groupe <i>Viridans</i>
<u>Anaérobies à Gram positif</u> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Anaérobies à Gram négatif</u> <i>Fusobacterium spp.</i>

<u>Autre</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Espèces naturellement résistantes†
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas spp</i>
<u>Anaérobies à Gram négatif</u> <i>Bacteroides fragilis</i> (de nombreuses souches sont résistantes)
<u>Autres</u> <i>Chlamydia spp</i> <i>Mycoplasma spp</i> <i>Legionella spp</i>
†Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance £Presque tous les <i>S. aureus</i> sont résistants à l'amoxicilline en raison de leur production de pénicillinase. De plus, toutes les souches méticilline-résistantes sont résistantes à l'amoxicilline.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

L'amoxicilline est totalement dissociée en solution aqueuse à pH physiologique. Elle est rapidement et bien absorbée après administration orale. Après administration orale, l'amoxicilline présente une biodisponibilité d'environ 70 %. Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ une heure.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude dans laquelle la posologie de 250 mg d'amoxicilline trois fois/jour était administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

C_{max}	T_{max}^*	$ASC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
3.3 ± 1.12	1.5 (1.0-2.0)	26.7 ± 4.56	1.36 ± 0.56
*Mediane (intervalle)			

Dans l'intervalle de doses comprises entre 250 et 3 000 mg, la biodisponibilité est proportionnelle à la dose administrée (mesurée par la C_{max} et l'ASC). L'absorption n'est pas influencée par une prise alimentaire simultanée.

L'hémodialyse peut être utilisée pour éliminer l'amoxicilline.

Distribution:

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

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline a été détectée dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal,

la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

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

Biotransformation:

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25% de la dose initiale.

Élimination :

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

L'amoxicilline possède une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/heure chez les sujets sains. Environ 60 à 70% de l'amoxicilline est excrétée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration d'une dose unique de 250 mg ou 500 mg d'amoxicilline. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85% sur une période de 24 heures.

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

Âge :

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'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 précaution et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Sexe :

Après administration orale d'amoxicilline à des hommes et des femmes sains, le sexe n'a pas d'incidence significative sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline.

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

L'amoxicilline 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, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'amoxicilline.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : stéarate de magnésium, Polyvidone (K25), Carboxyméthylamidon sodique (Type A), cellulose microcristalline.

Pelliculage : dioxyde de titane (E171), Talc, Hypromellose (méthylhydroxypropylcellulose)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 25°C.

Conserver dans l'emballage d'origine pour le protéger contre l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Etui de 12 comprimés pelliculés sous blisters PVC/PVDC/Aluminium.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

SANDOZ GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Autriche

8. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

SANDOZ GmbH

Biochemiestrasse 10

A-6250 Kundl

Autriche

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20 Octobre 2017, selon le CDS version 4.0 du 10 Octobre 2017.

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Uniquement sur ordonnance.