

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

#### **DAFRACLAV® 400/57 FORTE**

*Amoxicilline- Acide clavulanique*

**1.1 Dosage** 400 mg+ 57 mg / 5 ml

**1.2 Forme pharmaceutique** Poudre pour suspension buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque bouteille contient 17,5 g de poudre pour reconstituer 70 ml de suspension.

Chaque 5 ml de suspension reconstituée contient 400 mg d'amoxicilline ( sous forme d'amoxicilline trihydratée) et 57 mg d'acide clavulanique ( sous forme de clavulanate de potassium)

#### Excipient(s) à effet notoire :

Benzoate de sodium (E211) : 2,07 mg par 5 ml.

Saccharose : 429 mg par 5 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Poudre pour suspension buvable

Poudre blanche-crème à saveur de framboise.

Bouteille contenant la poudre, pour 70 ml de suspension buvable après reconstitution avec de l'eau.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

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

- Sinusites bactérienne aigue ( diagnostiquée de façon appropriée)
- Otite moyenne aigue
- Surinfection de bronchite chronique ( diagnostiquée de façon appropriée)

- Pneumonie aigue 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

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 Dafraclav choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

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

Si on considère qu'une dose journalière supérieure d'amoxicilline est nécessaire, il est recommandé de choisir une autre présentation du médicament afin d'éviter l'administration de doses journalières inutilement élevées d'acide clavulanique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

### Adultes et enfants

Doses recommandées :

- 25 mg-3,6 mg/kg/jour à 45mg-6,4mg/kg/jour, divisés en deux prises.
- Jusqu'à 70 mg-10mg/kg/jour en deux prises peut être envisagé pour certaines infections ( otite moyenne, sinusite et infections respiratoires basses).

Pour les enfants au-dessus de 40 kg et adultes, Dafraclav en comprimé est aussi disponible (RCP Dafraclav 875/125)

### ***Population pédiatrique***

#### *Enfants pesant < 40 kg*

Doses recommandées :

- 25 mg-3,6 mg/kg/jour à 45mg-6,4mg/kg/jour, divisés en deux prises.
- Jusqu'à 70 mg-10mg/kg/jour en deux prises peut être envisagé pour certaines infections ( otite moyenne, sinusite et infections respiratoires basses).

Aucune donnée clinique n'est disponible chez l'enfant de moins de 2 ans en ce qui concerne les doses supérieures à 45 mg-6,4 mg/kg (rapport 7/1).

Il n'y a pas de données cliniques chez les patients de moins de 2 mois. Aucune recommandation posologique n'est donc possible dans cette population.

Pour les enfants au-dessous de 25 kg de poids corporel, Dafraclav est aussi disponible en suspension contenant 200 mg d'amoxicilline et 28 mg d'acide clavulanique par 5 ml de suspension reconstituée.

### **Patients âges**

Aucune adaptation de la posologie n'est considérée nécessaire.

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Insuffisance rénale**

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

Chez les patients avec une clairance de la créatinine de < 30 ml/min : l'utilisation d'une formulation avec un ratio amoxicilline/acide clavulanique de 7:1 n'est pas recommandée.

### **Mode d'administration**

- Dafraclav est destiné à l'usage oral.
- Dafraclav doit être administré au début d'un repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale et d'améliorer l'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique.
- Agiter pour détacher la poudre, ajouter de l'eau conformément aux instructions, retourner le flacon et secouer ( voir rubrique 6.6)
- Secouer le flacon avant chaque administration.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex. anaphylaxie) à une autre bêtalactamine (par ex. une céphalosporine, le carbapénème ou le monobactame).
- Antécédents d'ictère/atteinte hépatique dus à l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8)

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

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

Des cas de réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement mortelles (dont des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables cutanées graves) ont été rapportés chez des patients traités par pénicilline. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les sujets présentant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les sujets atopiques. S'il se produit une réaction allergique, le traitement par amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêté et un autre traitement approprié doit être instauré.

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

Dafraclav ne convient pas lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes présumés ne présentent une sensibilité réduite ou une résistance aux bêtalactamines qui n'est pas médiée par des bêtalactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette présentation ne doit pas être utilisée pour traiter *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline.

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

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

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

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

La survenue en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules peut être un symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée

(PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt de Dafraclav et contre-indique toute administration ultérieure d'amoxicilline.

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

Des événements hépatiques ont été rapportés principalement chez des hommes et des patients âgés, et peuvent être associés à un traitement prolongé. Ces événements ont été très rarement rapportés chez des enfants.

Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent habituellement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne devenir apparents que plusieurs semaines après la fin du traitement. Ces effets sont habituellement réversibles.

Les événements hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils se sont presque toujours produits chez des patients présentant une maladie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour pouvoir induire des effets hépatiques (voir rubrique 4.8).

On a rapporté une colite associée aux antibiotiques avec presque tous les antibactériens, et la sévérité de cette colite peut aller de légère à potentiellement létale (voir rubrique 4.8).

Dès lors, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui consultent pour une diarrhée pendant ou après l'administration d'antibiotiques. Si une colite associée aux antibiotiques se produit, la combinaison amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêtée immédiatement, un médecin doit être consulté et un traitement approprié doit être instauré. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

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

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

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

Une cristallurie a été observée dans de très rares cas chez des patients présentant un débit urinaire réduit, principalement lors de traitement parentéral. Pendant l'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et un débit urinaire adéquats afin de réduire la possibilité de cristallurie à

l'amoxicilline. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité (voir rubrique 4.9).

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

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

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

Dafraclav 400/57 contient 2,07 mg de benzoate de sodium par 5 ml de suspension. L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

Dafraclav 400/57 contient 429 mg de saccharose par 5 ml de suspension. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

##### ***Anticoagulants oraux***

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

**Méthotrexate**

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate, induisant une augmentation potentielle de sa toxicité.

**Probénécide**

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut se traduire par une augmentation et un allongement des taux sanguins de l'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique.

**Mycophénolate mofétil**

Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil, une diminution de la concentration pré-dose du métabolite actif – l'acide mycophénolique (AMP) – d'environ 50 % a été rapportée suite au début du traitement oral par amoxicilline et acide clavulanique. La variation de la concentration pré-dose peut ne pas représenter avec exactitude les changements de l'exposition globale à l'AMP. Par conséquent, il ne devrait normalement pas être nécessaire de modifier la dose de mycophénolate mofétil en l'absence de preuves cliniques d'un dysfonctionnement de la greffe. Toutefois, une surveillance clinique étroite s'imposera pendant l'association et peu de temps après l'interruption du traitement antibiotique.

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

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

**Grossesse**

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

**Allaitement**

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'association amoxicilline-acide clavulanique

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

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

##### *Résumé du profil de sécurité*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les diarrhées, des nausées et des vomissements.

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation de l'amoxicilline/acide clavulanique sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de système d'organes.

Les terminologies suivantes ont été utilisées pour la classification de la fréquence des effets Indésirables: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes/ Effet indésirable	Fréquence
<b><i>Infections et infestations</i></b>	
Candidose cutanéomuqueuse	fréquent
Surprolifération de microorganismes non sensibles	fréquence indéterminée
<b><i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i></b>	
Leucopénie réversible (y compris neutropénie)	rare
Thrombocytopénie	rare
Agranulocytose réversible	fréquence indéterminée
Anémie hémolytique	fréquence indéterminée
Allongement du temps de saignement et du temps de prothrombine	fréquence indéterminée
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>	
Œdème angioneurotique (Quincke)	fréquence indéterminée
Anaphylaxie	fréquence indéterminée
Maladie du sérum	fréquence indéterminée
Vascularite d'hypersensibilité	fréquence indéterminée
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	
Étourdissements	peu fréquent
Céphalées	peu fréquent
Hyperactivité réversible	fréquence indéterminée
Convulsions	fréquence indéterminée

<b>Classe de système d'organes/ Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Méningite aseptique	fréquence indéterminée
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	
Diarrhée	très fréquent
Nausées	fréquent
Vomissements	fréquent
Indigestion	peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques	fréquence indéterminée
Langue noire villosité	fréquence indéterminée
Colorations dentaires (1)	fréquence indéterminée
<b><i>Affections hépatobiliaires</i></b>	
Augmentations de l'AST et/ou de l'ALT	peu fréquent
Hépatite	fréquence indéterminée
Ictère cholestatique	fréquence indéterminée
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	
Eruption cutanée	peu fréquent
Prurit	peu fréquent
Urticaire	peu fréquent
Erythème polymorphe	rare
Syndrome de Stevens-Johnson	fréquence indéterminée
Nécrolyse épidermique toxique	fréquence indéterminée
Dermatite bulleuse exfoliative	fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	fréquence indéterminée
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)	fréquence indéterminée
<b><i>Affections du rein et des voies urinaires</i></b>	
Néphrite interstitielle	fréquence indéterminée
Cristallurie	fréquence indéterminée

(1) Les colorations dentaires superficielles ont été très rarement constatées chez les enfants. Une bonne hygiène buccale aide à prévenir les colorations dentaires, car celles-ci peuvent généralement être éliminées au brossage.

## 4.9 Surdosage

### ***Symptômes et signes d'un surdosage***

- Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique sont possibles. Une cristallurie à l'amoxicilline conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale a été observée.
- Des convulsions peuvent se produire chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou qui reçoivent de fortes doses d'amoxicilline.
- On a signalé que l'amoxicilline précipite dans les sondes vésicales, surtout après l'administration intraveineuse de doses importantes. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être assuré.

**Traitement de l'intoxication**

- Les symptômes gastro-intestinaux peuvent faire l'objet d'un traitement symptomatique, en veillant à l'équilibre hydroélectrolytique.
- La combinaison amoxicilline/acide clavulanique peut être éliminée de la circulation par hémodialyse.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES****5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique ; bêta-lactamines, pénicillines ; combinaisons de pénicillines, y compris les inhibiteurs des bêtalactamases.

Code ATC : J01CR02.

**Mécanisme d'action**

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

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

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

**Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamique**

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

**Mécanismes de résistance**

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

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

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

**Valeurs critiques**

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

Microorganisme	Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml)		
	sensibles	intermédiaires	résistants
<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 coagulase négative <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <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
Valeurs critiques non liées à l'espèce <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

1. Les valeurs rapportées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les besoins des tests de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.
2. Les valeurs rapportées sont les concentrations d'oxacilline.
3. Les valeurs critiques reprises au tableau sont basées sur les valeurs critiques de l'ampicilline.
4. La valeur critique de résistance de R > 8 mg/l garantit que tous les isolats possédant des mécanismes de résistance sont signalés comme résistants.
5. Les valeurs critiques reprises au tableau sont basées sur les valeurs critiques de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et avec le temps pour des espèces sélectionnées, et une information locale sur la résistance est souhaitable, en particulier lorsqu'on traite des infections sévères. Il convient de demander au besoin un avis d'expert lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent peut être, du moins dans certaines infections, mise en doute.

**Espèces habituellement sensibles**

- Microorganismes aérobies Gram-positif
  - *Enterococcus faecalis*
  - *Gardnerella vaginalis*
  - *Staphylococcus aureus* (sensible à la méthicilline)<sup>1</sup>
  - Staphylocoques coagulase-négative (sensibles à la méthicilline)<sup>1</sup>
  - *Streptococcus agalactiae*
  - *Streptococcus pneumoniae*<sup>2</sup>
  - *Streptococcus pyogenes* et autres streptocoques bêta-hémolytiques
  - Groupe des *Streptococcus viridans*

- Microorganismes aérobies Gram-négatif
  - *Capnocytophaga* spp.
  - *Eikenella corrodens*
  - *Haemophilus influenzae*<sup>3</sup>
  - *Moraxella catarrhalis*
  - *Pasteurella multocida*
- Microorganismes anaérobies
  - *Bacteroides fragilis*
  - *Fusobacterium nucleatum*
  - *Prevotella* spp.

#### **Espèces susceptibles de poser un problème de résistance acquise**

- Microorganismes aérobies Gram-positif
  - *Enterococcus faecium*<sup>4</sup>
- Microorganismes aérobies Gram-négatif
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella oxytoca*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Proteus mirabilis*
  - *Proteus vulgaris*

#### **Microorganismes à résistance naturelle**

- Microorganismes aérobies Gram-négatif
  - *Acinetobacter* sp.
  - *Citrobacter freundii*
  - *Enterobacter* sp.
  - *Legionella pneumophila*
  - *Morganella morganii*
  - *Providencia* spp.
  - *Pseudomonas* spp.
  - *Serratia* spp.
  - *Stenotrophomonas maltophilia*
- Autres microorganismes
  - *Chlamydophila pneumoniae*
  - *Chlamydophila psittaci*
  - *Coxiella burnetti*
  - *Mycoplasma pneumoniae*

1. Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants à la combinaison amoxicilline/acide clavulanique.
2. Streptococcus pneumoniae résistant à la pénicilline ne doit pas être traité avec cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique.
3. On a rapporté des souches de sensibilité diminuée dans certains pays de l'UE avec une fréquence supérieure à 10%.
4. Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Les deux composants sont rapidement et bien absorbés après administration orale. L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est optimisée lorsque le médicament est pris au début d'un repas.

Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70%. Les profils plasmatiques des deux composants sont similaires et le délai d'obtention du pic plasmatique ( $T_{max}$ ) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude dans laquelle la combinaison amoxicilline/acide clavulanique (comprimés à 875 mg/125 mg, deux fois par jour) a été administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

<b>Paramètres pharmacocinétiques moyens (<math>\pm</math> ET)</b>					
Substance(s) active(s) administrée(s)	Dose	$C_{max}$	$T_{max}$ <sup>1</sup>	ASC (0-24h)	$T_{1/2}$
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
<b>Amoxicilline</b>					
Amoxicilline/acide clavulanique 875/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,5 (1.0-2.5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
<b>Acide clavulanique</b>					
Amoxicilline/acide clavulanique 875/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0 – 2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
<sup>1</sup> Médiane (intervalle)					

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

### Distribution

Environ 25% de l'acide clavulanique plasmatique total et 18% de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines. Le volume apparent de distribution est

d'environ 0,3 à 0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

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

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

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

### ***Biotransformation***

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

### ***Elimination***

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

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

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

### **Population pédiatrique**

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire pour les enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans et pour les enfants plus âgés et les adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés) pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux administrations par jour en raison de l'immaturation de la voie d'élimination rénale.

**Population gériatrique**

Comme les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, la prudence s'impose lors du choix de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

**Sexe**

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

**Insuffisance rénale**

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

**Insuffisance hépatique**

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

**5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études 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, de vomissements et une décoloration de la langue.

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

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES****6.1 Liste des excipients**

- Acide citrique
- Citrate de sodium
- Benzoate de sodium
- Cellulose microcristalline
- Carboxyméthylcellulose sodique

- Gomme xanthane
- Silice colloïdale
- Essence de framboises
- Saccharose

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet

## 6.3 Stabilité et conditions de conservation

**Durée de conservation :** 36 mois

**Conditions de conservation :** Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de de l'humidité.

Conservation de la suspension reconstituée : voir rubrique 6.6

## 6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Le produit est conditionné dans une bouteille en verre brun avec un bouchon-à-vis en polyéthylène. Chaque bouteille contient 17,5 g de mélange de poudre pour une préparation de 70 ml de suspension après reconstitution avec de l'eau potable.

La bouteille est emballée dans une boîte en carton avec une notice et une mesure de dosage.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour préparer Dafraclav suspension-70 ml :

1. ajoutez de l'eau potable jusqu'à la moitié de la bouteille et agiter bien,
2. afin de garantir une dispersion complète, mettez la bouteille de côté pendant 5 minutes,
3. ajoutez de l'eau jusqu'au niveau marqué sur la bouteille (70ml) et agiter bien.

La suspension reconstituée contient 400 mg d'amoxicilline par 5 ml et 57 mg de l'acide clavulanique et se conserve pendant 7 jours dans le réfrigérateur (2°C-8°C).

Bien agiter la bouteille avant chaque utilisation. Ne pas mettre au congélateur.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

## **7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES**

Liste I

## **8. FABRICANT**

Bilim İlaç San. Ve Tic. A.Ş  
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi, Karaağaç Mh.5, Sk.N°6 Kapaklı, Tekirdağ, 59510  
Turquie.

## **9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

## **10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Voir la liste des AMM par pays

## **11. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE**

03/2021.