

1.3 Informations Sur le Produit

1.3.1 Le Résumé des Caractéristiques du Produit- RCP

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAMOX

2. COMPOSITION

Amoxicilline trihydratée équivalente à l'amoxicilline.....250mg/5ml

Excipients : Aspartame, Benzoate de sodium, Carboxyméthylcellulose sodium, Citrate de sodium, Dioxyde de silicone, EDTA - Na, Essence d'orange, Jaune de citron, PVP K30, Saccharose.

Excipients à effets notoires : Aspartame, Benzoate de sodium.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable, Flacon de 100 ml.

Chaque 5 ml contient du trihydrate d'amoxicilline équivalent à 250mg d'amoxicilline.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 INDICATION THERAPEUTIQUE

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

- Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT :

- en traitement initial des
 - . Pneumopathies aiguës
 - . Surinfections de bronchites aiguës et exacerbations de bronchites chroniques,
 - . Infections ORL (otite, sinusite, angine documentée à streptocoque A bêta-hémolytique) et stomatologiques
 - . Infections urinaires
 - . Infections génitales masculines et infections gynécologiques
 - . Infections digestives et biliaires
 - . Maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux : asthénie, céphalées, fièvre, arthralgies...),
- en traitement de relais de la voie injectable des endocardites, septicémies,
- en traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne.

CHEZ L'ADULTE UNIQUEMENT :

- en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un antisécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale de l'adulte.
- Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie : orale

- Ce médicament peut être pris pendant ou entre les repas.
- Utiliser le gobelet doseur fournie avec le flacon.
- Un gobelet doseur (5 ml) contient 250 mg d'amoxicilline.
- Il existe d'autres présentations d'amoxicilline qui sont plus adaptées pour l'adulte et d'autres présentations plus adaptées dans certains cas à l'enfant (posologies importantes, grands enfants).

POSOLOGIE

Chez le sujet à fonction rénale normale :

Adulte :

La posologie usuelle est de 1-1,5 ou 2 g/jour en 2 à 3 prises.

Cas particuliers :

- Angines : 2 g/jour en 2 prises journalières.

La durée de traitement des angines est de 6 jours.

- Pneumopathies aiguës : 3 g/jour, soit 1 g toutes les 8 heures.

- Maladie de Lyme

. Érythème chronique migrant strictement isolé : 4 g/jour.

. En cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de *Borrelia burgdorferi*, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 6 g/jour.

La durée de traitement sera de 15 à 21 jours.

- Endocardites et septicémies (relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 g par 24 heures en au moins trois prises.

- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne

. Protocole oral : 3 g en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque

. Relais du protocole parentéral : 1 g per os 6 heures après l'administration parentérale.

- Eradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale : les schémas posologiques suivants sont recommandés

. Amoxicilline 1 g matin et soir, associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et oméprazole 20 mg matin et soir pendant 7 jours, puis 20 mg d'oméprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif,

ou

. Amoxicilline 1 g matin et soir, associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et lansoprazole 30 mg matin et soir, pendant 7 jours, puis 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 premiers jours.

ENFANT :

- La posologie usuelle est la suivante

- pour l'enfant de moins de 30 mois : 25 mg/kg/jour à 50 mg/kg/jour en 3 prises espacées de 8 heures.

- pour l'enfant de plus de 30 mois : 50 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour en 2 ou mieux 3 prises sans dépasser la posologie de 3 g/jour.

- Dans d'autres infections, la posologie recommandée est de 80 à 100 mg/kg/jour en 3 prises.

. Otites moyennes aiguës :

en cas d'échec d'un traitement probabiliste de 72 heures et de documentation bactériologique d'un *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline G, la posologie recommandée est de 150 mg/kg/jour en 3 prises pendant 10 jours. Des données cliniques actualisées ont montré à cette posologie une éradication bactérienne pour des souches de *S. pneumoniae* ayant une CMI à l'amoxicilline ≤ 2 mg/L.

. Pneumonies.

- Pour les infections plus sévères, ainsi que pour les endocardites et septicémies (en relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 150 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser la posologie de 6 g/jour.

CAS PARTICULIERS :

- Angines : chez l'enfant de plus de 30 mois : 50 mg/kg/jour, en 2 prises journalières. La durée de traitement des angines est de 6 jours.

- Maladie de Lyme

. Érythème chronique migrant strictement isolé : 50 mg/kg/jour. en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hémotogène de *Borrelia burgdorferi*, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 100 mg/kg/jour sans dépasser 6 g/jour.

La durée de traitement sera de 15 à 21 jours.

- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne :

. Protocole oral : 75 mg/kg en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque

. Relais du protocole parentéral : 25 mg/kg per os 6 heures après l'administration parentérale.

CHEZ LE SUJET INSUFFISANT RENAL :

Administrer une première dose de charge (Do) équivalente à la dose normalement prescrite puis, selon le degré de sévérité de la pathologie :

Clairance de la créatinine : Schéma posologique.

- supérieure à 30 ml/min : Pas d'adaptation : continuer le traitement avec la dose habituelle et la fréquence recommandée.

- de 10 à 30 ml/min : Do/2, toutes les 12 heures.

- inférieure à 10 ml/min : Do/2, toutes les 24 heures.

Hémodialyse : Do puis Do/2 par jour. Les jours de dialyse, administrer Do/2 après la séance de dialyse.

4.3. CONTRE – INDICATIONS

- Ce médicament ne doit jamais être utilisé :

en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines) ou à l'un des autres constituants.

- En raison de la présence de glucose, de saccharose et de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en association avec le méthotrexate (voir interactions).

4.4 PRECAUTION D'EMPLOI

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement, et la mise en place d'un traitement adapté.

- Des réactions immuno-allergiques, dont des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les bêtalactamines.

Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable.

Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre-indication est formelle.

- L'allergie aux pénicillines est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10% des cas. Ceci conduit à proscrire les pénicillines lorsque le sujet est un allergique connu aux céphalosporines.

- La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir effets indésirables : ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée.

- En raison de la présence de glucose, de saccharose et de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

- Ce médicament contient 2,2 g de saccharose par gobelet doseur : en tenir compte dans la ration journalière.

- Comme avec toutes les bêtalactamines, contrôler régulièrement la formule sanguine en cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline.

- L'administration de fortes doses de bêtalactamines, chez l'insuffisant rénal ou chez les patients présentant des facteurs prédisposants tels que des antécédents de convulsions, épilepsie traitée ou atteintes méningées peut exceptionnellement entraîner des convulsions.

- En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (voir posologie et mode d'administration).

- L'existence d'un faible débit urinaire est un facteur de risque de survenue d'une cristallurie.

- En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, un apport hydrique suffisant doit être assuré, pour réduire les risques de cristallurie.

- Traitement de la maladie de Lyme : des réactions de Jarisch-Herxheimer peuvent survenir.

- Ce médicament contient 9 mg de sodium par cuillère-mesure : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

- Allaitement : le passage de l'amoxicilline dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

4.5 INTERACTION MEDICAMENTEUSE

ASSOCIATION DECONSEILLÉE :

Méthotrexate :

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale par les pénicillines.

ASSOCIATION A PRENDRE EN COMPTE :

Allopurinol :

Risque accru de réactions cutanées.

PROBLEMES PARTICULIERS DU DESEQUILIBRE DE L'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6 GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier de l'amoxicilline. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'amoxicilline peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

Allaitement :

Le passage de l'amoxicilline dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

4.7 CONTUITE ET UTILISATION DE MACHINE

En cas de survenue de vertiges, de confusion, d'hallucinations ou de convulsions, en cours de traitement, il est recommandé de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines.

4.8 EFFETS INDESIRABLE

La classification des effets indésirables utilisée est la suivante :

très fréquent : $\geq 1/10$.

Fréquent : $\geq 1/100$; $< 1/10$.

Peu fréquent : $\geq 1/1000$; $< 1/100$.

Rare : $\geq 1/10000$; $< 1/1000$.

Très rare : $< 1/10000$.

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

- Affections hématologiques et du système lymphatique

. Très rare : leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.

- . Fréquence indéterminée : éosinophilie.
- Affections du système nerveux
- . Très rare : convulsions.
- . Fréquence indéterminée : vertiges, céphalées.
- Affections gastro-intestinales
- . Fréquent : diarrhée, nausées.
- . Peu fréquent : vomissements.
- . Très rare : colite pseudomembraneuse, colite hémorragique.
- . Fréquence indéterminée : coloration dentaire superficielle chez l'enfant, habituellement réversible après brossage des dents.
- Affections du rein et des voies urinaires :
- Fréquence indéterminée : néphrite interstitielle aiguë et cristallurie.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané
- . Fréquent : éruption cutanée.
- . Peu fréquent : urticaire et prurit.
- . Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative. Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir mises en garde et précautions d'emploi).
- Infections et infestations :
- Fréquent : candidose cutanéomuqueuse.
- Affections du système immunitaire
- . Très rare : anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité (voir mises en garde et précautions d'emploi).
- . Fréquence indéterminée : manifestations allergiques, dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire.
- Affections hépatobiliaires
- . Très rare : hépatite, ictère cholestatique.
- . Fréquence indéterminée : augmentation modérée et transitoire des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT).

4.9 SURDOSAGE

En cas de surdosage, effectuer un traitement symptomatique. Il est facilement dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Propriétés Générales

Code ATC- : J01CA04

Groupe pharmacothérapeutique : Antibactérien Beta-lactamines, Pénicillines à spectre élargi

Mode d'action

L'amoxicilline est une amino benzyl penicilline dont l'activité antibactérienne est liée à l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

Rapport PK/PD

Pour l'amoxicilline, le temps au-dessus de la CMI ($T > CIM$) est la clé principale des paramètres pharmacodynamiques qui va conduire à un succès clinique et bactériologique en termes de résultats.

Mécanisme de résistance

Des bactéries peuvent être résistantes à l'amoxicilline à cause de la production de bêta-lactamases qui hydrolysent les aminopénicillines, par une altération des pénicilline-binding protéines, suite à une imperméabilité du produit ou à des pompes à efflux du médicament. Un ou plusieurs de ces mécanismes peuvent coexister dans le même organisme entraînant des résistances variables et imprédictibles à d'autres bêtalactamines ou des antibactériens d'autres classes.

Points d'arrêt (EUCAST)

Points d'arrêt des organismes sensibles ($\mu\text{g/ml}$)

Sensibilité intermédiaire Résistant

Haemophilus influenzae 1 - > 1

Moraxella catharrhalis 1 - > 1

Enterococcus 4-8 > 8

Streptococcus A, B, C, G1 0.25 - > 0.25

Streptococcus pneumoniae 2 - 0.5

1-2 > 2

Enterobacteriaceae, 3-> 8

Anaérobies Gram-négative 0.5 - > 2

Anaérobies Gram-positive 4 -8 > 8

Points d'arrêt des espèces non liées 2- 4-8 > 8

1- Les valeurs des points d'arrêt dans le tableau sont basées sur celles des benzylpénicilline.

2- Les valeurs des points d'arrêt dans le tableau sont basées sur celles de l'ampicilline.

3- le point d'arrêt de résistance de $R > 8 \text{ mg/L}$ assure que les isolats avec des mécanismes de résistance sont rapportés résistants.

Sensibilité

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et temporellement pour les espèces sélectionnées et l'information locale sur la résistance est souhaitable, particulièrement en cas de traitement d'infections sévères. Si nécessaire, l'avis d'un expert devrait être demandé quand la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilisation du produit dans certains types d'infection est remise en cause.

Espèces couramment sensibles :

Aérobies Gram-positive

Corynebacterium diphtheriae

Enterococcus faecalis \$

Listeria monocytogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus bovis

Streptococcus pyogenes *

Aérobies Gram-négative

Helicobacter pylori

Anaérobies

Peptostreptococci

Others

Borrelia

Espèces pour lesquelles une résistance acquise pourrait constituer un problème

Aerobies Gram-positive

Corynebacterium spp

Enterococcus faecium \$

Streptococcus pneumoniae * +

Streptococcus viridans

Aerobies Gram-négative

Escherichia coli +

Haemophilus influenzae *

Haemophilus para-influenzae *

Moraxella catarrhalis +

Proteus mirabilis

Anaerobies

Prevotella

Fusobacterium spp

Organismes intrinsèquement résistants

Aerobies Gram-positive

Staphylococcus aureus

Aerobies Gram-négative

Acinetobacter spp

Citrobacter spp

Enterobacter spp

Klebsiella spp

Legionella

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia spp

Pseudomonas spp

Serratia spp

Anaerobies

Bacteroides fragilis

Autres

Chlamydia

Mycoplasma

Rickettsia

* L'efficacité clinique a été prouvée pour les isolats sensibles par rapports aux indications thérapeutiques

+la prévalence des germes résistants est > 50%

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

La biodisponibilité absolue de l'amoxicilline dépend de la dose administrée et varie entre 75 et 90%. Dans l'intervalle de dose comprise entre 250 mg et 1000 mg, la biodisponibilité (paramètres : AUC et Cmax) est linéairement proportionnelle à la dose. Aux doses les plus élevées, le degré d'absorption diminue. L'absorption n'est pas affectée par la prise concomitante de nourriture. L'administration d'une dose unique de 500 mg d'amoxicilline donne des concentrations plasmatiques de 6 - 11 mg/l. Après administration d'une dose unique de 3 g d'amoxicilline, la concentration plasmatique atteint 27 mg/l. Les pics de concentration plasmatiques sont obtenus environ 1-2 heures après administration.

Distribution :

La liaison de l'amoxicilline aux protéines plasmatiques est d'environ 17%. Les concentrations thérapeutiques du médicament sont rapidement atteintes dans le sérum, le poumon, les sécrétions bronchiques, le fluide de l'oreille moyenne, la bile et les urines. Au niveau de méninges intactes, l'amoxicilline diffuse mal dans le liquide cébrospinal. L'amoxicilline traverse la barrière placentaire et une petite portion est excrétée dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination :

La principale voie d'excrétion de l'amoxicilline est le rein. Environ 60-80% de la dose d'amoxicilline administrée par voie orale est excrétée sous forme active inchangée dans les urines 6 heures après administration, et une petite fraction est excrétée dans la bile. Environ 7 - 25% de la dose administrée est métabolisée en acide pénicillique inactif. Le temps de demi-vie sérique chez les patients à fonction rénale normale est d'environ 1 - 1,5 heures. Chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale, le temps de demi-vie sérique varie entre 5 à 20 heures. La substance est hémodialysable.

Population pédiatrique :

Chez les prématurés d'âge gestationnel compris entre 26-33 semaines, la clairance corporelle totale après administration intraveineuse d'une dose d'amoxicilline au 3^{ème} jour de vie, varie entre 0.75 - 2 ml/min, très similaire à la clairance de l'inuline dans cette population. Suite à une administration orale, le modèle d'absorption et la biodisponibilité de l'amoxicilline chez les petits enfants peut être différents de ceux de l'adulte. Du fait de la diminution de la clairance, l'exposition peut être élevée dans ce groupe de patients même si cette augmentation de l'exposition peut en partie diminuer par diminution de la biodisponibilité lorsque le produit est administré par voie orale.

5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Aspartame, Benzoate de sodium, Carboxyméthylcellulose sodium, Citrate de sodium, Dioxyde de silicone, EDTA - Na, Essence d'orange, Jaune de citron, PVP K30, Saccharose.

Excipients à effets notoires : Aspartame, Benzoate de sodium.

6.2 INCOMPATIBILITES

Aucun

6.3 DUREE DE CONSERVATION

36 mois (3 ans)

6.4 PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans un endroit non humide à une température ne dépassant pas 25°C.

Mettre hors de la portée des enfants.

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

La suspension reconstituée doit être conservée au réfrigérateur (2°C-8°C) dans un délai de 7 jours minimum.

6.5 NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacon de 100 ml.

Emballé dans un flacon de 100 ml, cette bouteille est emballée dans un carton imprimé avec une notice dans l'emballage.

6.6 PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION

Pas d'exigences particulières

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

TITULAIRE DE L'AMM

Fcare Pharma Limited

Add: 12/F., San Toi Building, 137-139 Connaught Road Central, Hong Kong

Tel: +852 21393077

Fax: +852 21393217

E-mail: contact@fcarepharma.com

FABRICANT :

CSPC Zhongnuo Pharmaceutical (shijiazhuang) Co., Ltd.

No.88, la rue de Yangzi, la ville de Shijiazhuang, Hebei, Chine

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

Sans objet.

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

Sans objet.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I - Médicament soumis à prescription médicale.