

**NOVOCLIN 250 mg/31.25mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boite de 12 sachets**

MFNP03 /02

Résumé des caractéristiques des produits

1 la dénomination de la Spécialité pharmaceutique :

NOVOCLIN 250mg/31,5 mg, Poudre Pour Suspension buvable en sachet.

2 La composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients :

Amoxicilline trihydratée compactée.....	équivalent à 250 mg
Clavulanate de potassium.....	équivalent à 31,5 mg
Arome tutti frutti.....	17,65 mg
Aspartam.....	8,8 mg
Amidon de maïs QSP.....	473 mg
Pour un sachet	

3 La forme pharmaceutique, le dosage, la présentation de la voie d'administration :

NOVOCLIN 250mg/31,5mg Poudre pour suspension buvable en sachet. Boite de 12 sachets en triplex papier/ Alu/ PE.

4 Données cliniques :

4.1 - Les indications thérapeutiques :

NOVOCLIN est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
 - Otite moyenne aiguë,
 - 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.
- Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens

NOVOCLIN 250 mg/31.25 mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets

MFNP03 /02

4.2- La posologie et le mode d'administration :

La posologie

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

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

- Les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (cf Mises en garde et Précautions d'emploi),
- 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 de NOVOCLIN (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et/ou des rapports amoxicilline/clavulanate de potassium différents) doit être envisagée, si nécessaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Les enfants ≥ 40 kg doivent être traités avec les formulations utilisées chez l'adulte.

Formes adulte :

Pour l'adulte et l'enfant ≥ 40 kg, ces formulations de NOVOCLIN fournissent une dose quotidienne totale de 2000 mg d'amoxicilline/250 mg de NOVOCLIN, en deux prises quotidiennes, et 3000 mg d'amoxicilline/375 mg de NOVOCLIN, en trois prises quotidiennes, lorsqu'elles sont administrées conformément aux recommandations ci-dessous.

Adultes et enfants ≥ 40 kg :

Doses recommandées :

- Dose standard (pour toutes les indications) : 1000 mg/125 mg trois fois par jour ;
- Dose plus faible (en particulier pour les infections de la peau et des tissus mous, et les sinusites non sévères) : 1000 mg/125 mg deux fois par jour.

Formes nourrissons et enfants :

Pour l'enfant < 40 kg, ces formulations de NOVOCLIN fournissent une dose quotidienne maximale de 1600-3000 mg d'amoxicilline/200-400 mg de clavulanate de potassium, lorsqu'elles sont administrées conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation de NOVOCLIN afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes de clavulanate de potassium (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

**NOVOCLIN 250 mg/31.25 mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets**

MFNP03 /02

Enfants < 40 kg :

Chez l'enfant, utiliser NOVOCLIN en comprimé, suspension ou sachet pédiatrique.

Dose recommandée :

- de 40 mg/5 mg/kg/jour à 80 mg/10 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/375 mg par jour) en trois prises, selon la sévérité de l'infection.

Durée du traitement :

- 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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi sur le traitement prolongé).

Patients âgés :

- Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux :

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.
- Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, l'utilisation de formulations de NOVOCLIN ayant un rapport entre amoxicilline et clavulanate de potassium de 8/1 n'est pas recommandée, car aucune recommandation d'adaptation posologique n'est disponible.

Patients insuffisants hépatiques :

- Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi)

Mode d'administration

NOVOCLIN est destiné à une administration orale.

Prendre le médicament en début de repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale et d'améliorer l'absorption de l'amoxicilline/clavulanate de potassium.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale selon le RCP de la formulation IV et poursuivi avec une formulation pour administration orale.

Le contenu du sachet-dose est à disperser dans un demi-verre d'eau avant ingestion.

**NOVOCLIN 250 mg/31.25mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets**

MFNP03 /02

4.3- Les contre-indications :

- Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique composition.
- 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'amoxicilline/clavulanate de potassium (cf Effets indésirables).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/clavulanate de potassium, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité

aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines (cf Contre-indications, Effets indésirables).

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 l'amoxicilline/clavulanate de potassium 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/clavulanate de potassium par l'amoxicilline seule, selon les recommandations officielles.

Ces formulations de NOVOCLIN peuvent 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 le clavulanate de potassium. Ces formulations peuvent ne pas convenir pour traiter *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées (cf Effets indésirables).

**NOVOCLIN 250 mg/31.25 mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets**

MFNP03 /02

L'association amoxicilline/ clavulanate de potassium 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 NOVOCLIN 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) (cf Effets indésirables). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par NOVOCLIN, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.

L'association amoxicilline/clavulanate de potassium doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique (cf Posologie et Mode d'administration, Contre-indications, Effets indésirables).

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 (cf Effets indésirables).

Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens y compris l'amoxicilline ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (cf Effets indésirables). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/clavulanate de potassium 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/clavulanique de potassium. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une

**NOVOCLIN 250 mg/31.25 mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets**

MFNP03 /02

adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (cf Interactions, Effets indésirables).

Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (cf Posologie et Mode d'administration).

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 (cf Surdosage).

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 de clavulanate de potassium dans NOVOCLIN 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/clavulanate de potassium. Or ces patients n'étaient pas infectés par Aspergillus. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non-Aspergillus ont été signalés 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/clavulanate de potassium doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

La poudre pour suspension buvable en sachet NOVOCLIN 1 g/125 mg contient 35,2 mg d'aspartam (E 951) par sachet, qui est une source de phénylalanine.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie.

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

Anticoagulants oraux : les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou

**NOVOCLIN250 mg/31.25mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets**

MFNP03 /02

de l'arrêt de l'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables).

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 clavulanate de potassium.

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 clavulanate de potassium. 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 postnatal (cf Sécurité préclinique). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/ clavulanate 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/ clavulanate pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante 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 la considère nécessaire.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de clavulanate de potassium 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.

**NOVOCLIN 250 mg/31.25 mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets**

MFNP03 /02

L'association amoxicilline- clavulanate de potassium ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant

Fertilité

Non applicable

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 (cf Effets indésirables)

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 NOVOCLIN 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 ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Candidose cutanéomuqueuse : Fréquent

Développement excessif d'organismes non sensibles : Fréquence indéterminée

Affections hématologiques et du système lymphatique

Leucopénie réversible (y compris neutropénie) : Rare

Thrombocytopénie : Rare

Agranulocytose réversible : Fréquence indéterminée

Anémie hémolytique : Fréquence indéterminée

**NOVOCLIN250 mg/31.25mgpoudre pour suspension orale
Amoxicilline&Acide Clavulanique
Boite de 12 sachets**

MFNP03 /02

Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick(1) : Fréquence indéterminée

Affections du système immunitaire(10)

Œdème de Quincke : Fréquence indéterminée

Anaphylaxie : Fréquence indéterminée

Maladie sérique : Fréquence indéterminée

Vascularite d'hypersensibilité : Fréquence indéterminée

Affections du système nerveux

Étourdissements : Peu fréquent

Céphalées : Peu fréquent

Hyperactivité réversible : Fréquence indéterminée

Convulsions(2) : Fréquence indéterminée

Méningite aseptique : Fréquence indéterminée

Affections gastro-intestinales

Diarrhée : Très fréquent (formes ad)
Fréquent (formes enf, nour)

Nausée(3) : Fréquent

Vomissements : Fréquent

Indigestion : Peu fréquent

Colite associée aux antibiotiques(4) : Fréquence indéterminée

Glossophytie : Fréquence indéterminée

Colorations dentaires(11) (pdre p susp buv enf, nour) : Fréquence indéterminée

Affections hépatobiliaires

**NOVOCLIN250 mg/31.25mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets**

MFNP03 /02

Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT(5) : Peu fréquent

Hépatite(6) : Fréquence indéterminée

Ictère cholestatique(6) : Fréquence indéterminée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané(7)

Éruption cutanée : Peu fréquent

Prurit : Peu fréquent

Urticaire : Peu fréquent

Érythème polymorphe : Rare

Syndrome de Stevens-Johnson : Fréquence indéterminée

Épidermolyse nécrosante suraiguë : Fréquence indéterminée

Dermatite bulleuse ou exfoliatrice : Fréquence indéterminée

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)(9) : Fréquence indéterminée

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) : Fréquence indéterminée

Affections du rein et des voies urinaires

Néphrite interstitielle : Fréquence indéterminée

Cristallurie(8) : Fréquence indéterminée

(1) Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

(2) Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

(3) Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Les manifestations gastro-intestinales peuvent être atténuées en prenant l'association amoxicilline/ clavulanate de potassium au début d'un repas.

(4) Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

**NOVOCLIN250 mg/31.25mgpoudre pour suspension orale
Amoxicilline&Acide Clavulanique
Boite de 12 sachets**

MFNP03 /02

(5) Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêtalactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue.

(6) Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

(7) En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

(8) Cf Surdosage.

(9) Cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

(10) Cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi.

(11) Les colorations dentaires superficielles ont été très rarement constatées chez des enfants.

Une bonne hygiène buccale aide à prévenir les colorations dentaires, car celles-ci peuvent généralement être éliminées au brossage.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration
Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc
- Site internet: <http://www.capm.ma/>

4.9. Surdosage

Signes et symptômes de surdosage :

Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydroélectrolytique sont possibles.

Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

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 (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Traitement de l'intoxication :

NOVOCLIN250 mg/31.25mgpoudre pour suspension orale
Amoxicilline&Acide Clavulanique
Boite de 12 sachets

MFNP03 /02

Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydroélectrolytique.
L'amoxicilline et le clavulanate de potassium 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 bêtalactamase (code ATC : J01CR02).

Mécanisme d'action :

- L'amoxicilline est une pénicilline semisynthétique (antibiotique de la famille des bêtalactamines) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaires.
- L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêtalactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.
- Le clavulanate de potassium est une bêtalactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêtalactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. Le clavulanate de potassium 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/ clavulanate de potassium sont :

- Inactivation par les bêtalactamases bactériennes non inhibées par clavulanate de potassium, 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/clavulanate de potassium dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Organisme	Valeurs critiques de sensibilité ($\mu g/ml$)
-----------	--

NOVOCLIN250 mg/31.25mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets

MFNP03 /02

Classe :

Espèces habituellement sensibles :

Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (sensible à la méthicilline)**, Staphylocoques à coagulase négative (sensibles à la méthicilline), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*(1), *Streptococcus pyogenes* et autres streptocoques bêta-hémolytiques, groupe des *Streptococcus viridans*.
Aérobies à Gram - : *Capnocytophaga* spp, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*(2), *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.

Anaérobies : *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* spp.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > 10 %) :

Aérobies à Gram + : *Enterococcus faecium**.

Aérobies à Gram - : *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

Espèces naturellement résistantes :

Aérobies à Gram - : *Acinetobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* sp., *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*.

Autres : *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

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

** Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/clavulanate de potassium.

(1) Il est possible que cette formulation de l'association amoxicilline/ clavulanate ne convienne pas au traitement de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'amoxicilline et le clavulanate de potassium sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale.

L'absorption de l'amoxicilline/ clavulanate de potassium est améliorée lorsque le médicament est pris en début de repas. Après administration orale, l'amoxicilline et le clavulanate de potassium présentent une biodisponibilité d'environ 70 %.

Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude, dans laquelle l'association amoxicilline/ clavulanate de potassium (poudre pour suspension buvable en sachet 1000 mg/125 mg, trois fois par jour) était administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

NOVOCLIN250 mg/31.25mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boite de 12 sachets

MFNP03 /02

Paramètres pharmacocinétiques moyens ($\pm$ DS)					
Substances actives administrées	Dose	Cmax	Tmax*	ASC(0- ∞)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicilline					
AMX/AC 1000 mg/125 mg	1000	14,4 $\pm$ 3,1	1,5 (0,75-2,0)	38,2 $\pm$ 8,0	1,1 $\pm$ 0,2
Acide clavulanique					
AMX/AC 1000 mg/125 mg	125	3,2 $\pm$ 0,85	1,0 (0,75-1,0)	6,3 $\pm$ 1,8	0,91 $\pm$ 0,09

AMX : amoxicilline. AC : acide clavulanique.

* Médiane (intervalle).

Les concentrations sériques d'amoxicilline et le clavulanate de potassium obtenues avec l'association amoxicilline/clavulanate de potassium sont similaires à celles obtenues après administration orale de doses équivalentes d'amoxicilline ou de clavulanate de potassium seuls.

Distribution

Environ 25 % de clavulanate 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 clavulanate de potassium.

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et clavulanate de potassium 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 de clavulanate de potassium sont également trouvées dans le lait maternel (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Il a été montré que l'amoxicilline et clavulanate de potassium traversent la barrière placentaire (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

Métabolisme

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

**NOVOCLIN 250 mg/31.25 mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boîte de 12 sachets**

MFNP03 /02

initiale. Le clavulanate de potassium 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 le clavulanate de potassium est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'association amoxicilline/clavulanate de potassium 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 clavulanate de potassium sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration de comprimés uniques de NOVOCLIN 250 mg/125 mg ou 500 mg/125 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85 % pour l'amoxicilline et de 27 à 60 % pour le clavulanate de potassium sur une période de 24 heures. Dans le cas de clavulanate de potassium, 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 clavulanate de potassium (cf Interactions).

Populations particulières

Selon l'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 soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Sexe

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

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/clavulanate de potassium 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 clavulanate de potassium, 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

NOVOCLIN250 mg/31.25mg poudre pour suspension orale
Amoxicilline & Acide Clavulanique
Boite de 12 sachets

MFNP03 /02

maintenant une concentration adéquate de clavulanate de potassium
(cf Posologie et Mode d'administration).

Insuffisance hépatique

L'association amoxicilline/clavulanate de potassium 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, génotoxité, 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/ clavulanate de potassium montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.
- Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'association amoxicilline/ clavulanate de potassium ou ses constituants.

6- Données pharmaceutique :

6.1- les incompatibilités ;

Sans objet.

6.2- La durée de stabilité :

Durée de validité : 24 mois

6.3- les conditions de conservation

Pas de condition particulières de conservations .

6.4- La nature du conditionnement primaire :

Boite de 12 sachets en triplex papier/Alu/PE

6.5- Précautions particulières d'élimination et de manipulation :

Pas d'exigences particulières.

7. Condition de prescription et de délivrance :

Tableau A Liste I.

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE
NOVOPHARMA
Pharmacien responsable
Zineb ALAOUJ
Tél. 05 29 51 10 00
Mail: z.alaoul@novopharma.ma
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE
NOVOPHARMA
Pharmacien responsable
Zineb ALAOUJ
Tél. 05 29 51 10 00
Mail: z.alaoul@novopharma.ma

17/17

LI

m