

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOVACLAV ENFANTS 500mg/62.5mg poudre pour suspension orale

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NOVACLAV ENFANTS 500 mg/62,5 mg, poudre pour suspension orale en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique: 8/1) boîte de 12 et boîte de 21

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amoxicilline 500,00 mg
Sous forme d'amoxicilline trihydratée
Acide clavulanique 62,50 mg
Sous forme de clavulanate de potassium

Pour un sachet-dose.

Excipients à effet notoire : aspartam (E951)

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
- otite moyenne aiguë,
- surinfection de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite à germes sensibles,
- pyélonéphrite à germes sensibles,
- 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.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

La dose du NOVACLAV choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte

- les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4),
- la sévérité et le foyer de l'infection,
- l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

L'utilisation d'autres formulations du NOVACLAV (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et - ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Pour l'adulte et l'enfant ≥ 40 kg, cette formulation du NOVACLAV fournit une dose quotidienne totale de 2000 mg d'amoxicilline/250 mg d'acide clavulanique, en deux prises quotidiennes, et 3000 mg d'amoxicilline/375 mg d'acide clavulanique, en trois prises quotidiennes, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Pour l'enfant < 40 kg, cette formulation du NOVACLAV fournit une dose quotidienne

maximale de 1600-3000 mg d'amoxicilline/200-400 mg d'acide clavulanique, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation du NOVACLAV afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

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.

Enfants < 40 kg

Chez l'enfant, utiliser NOVACLAV 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.

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 du NOVACLAV ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique 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 (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

NOVACLAV 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/acide clavulanique.

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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients.
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex., anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).
- Antécédent d'ictère/atteinte hépatique liés à l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté.

En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, selon les recommandations officielles.

Cette formulation du NOVACLAV peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêta-lactamines, sans médiation par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette formulation peut 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 (voir rubrique 4.8).

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.

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

L'utilisation prolongée du NOVACLAV peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles.

La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par NOVACLAV, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques (voir rubrique 4.8). Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (voir rubrique 4.2).

De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité (voir rubrique 4.9).

Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs. La présence d'acide clavulanique dans NOVACLAV peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.

Il a été rapporté une positivité du test d'épreuve immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non- *Aspergillus* ont été 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/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques. La poudre pour suspension orale en sachet NOVACLAV 500 mg/62,5 mg contient 15 mg d'aspartam (E951) par sachet, qui est une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie. Ce médicament contient de la maltodextrine (glucose). Les patients atteints du syndrome de malabsorption du glucose-galactose (rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 du retrait d'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Probénécide

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique.

Mycophénolate mofétil

Chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à

une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. 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 l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement.

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements.

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

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence :

Très fréquent (□1/10)

Fréquent (□1/100 à <1/10)

Peu fréquent (□1/1 000 à <1/100)

Rare (□1/10 000 à <1/1 000)

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
Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick ¹	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire¹⁰	
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	Fréquent
Nausée ³	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques ⁴	Fréquence indéterminée
Glossophytie	Fréquence indéterminée
Colorations dentaires ¹¹	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
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-cutané⁷	
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
Affections du rein et des voies urinaires	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie ⁸	Fréquence indéterminée
<p>¹ Voir rubrique 4.4</p> <p>² Voir rubrique 4.4</p> <p>³ Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Les manifestations gastro-intestinales peuvent être atténuées en prenant amoxicilline/acide clavulanique au début d'un repas.</p> <p>⁴ Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4)</p> <p>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 bêta-lactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue.</p> <p>⁶ Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4).</p>	

⁷ En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4).

⁸ Voir rubrique 4.9

⁹ Voir rubrique 4.4

¹⁰ Voir rubriques 4.3 et 4.4

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

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance. Site internet: www.pharmacovigilance.rns.tn

4.9. Surdosage

Signes et symptômes de surdosage

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

Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline (voir rubrique 4.4).

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées.

Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêta-lactamase ; code ATC : J01CR02

Mode d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semisynthétique (antibiotique de la famille des bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants 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 bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêta-lactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Mécanismes de résistance

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

- Inactivation par les bêta-lactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D ;
- Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

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

Valeurs critiques

Les concentrations critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Organisme	Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml)		
	Sensible	Sensibilité intermédiaire	Résistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylocoques négatifs pour la coagulase ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
Streptocoque des groupes A, B, C, G ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Entérobactéries ^{1,4}	-	-	> 8
Anaérobies à Gram négatif ¹	≤ 4	8	> 8
Anaérobies à Gram positif ¹	≤ 4	8	> 8
Concentrations critiques indépendantes de l'espèce ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les essais de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.

² Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'oxacilline.

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

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

⁵ Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces et il est souhaitable de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, en particulier pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Classes
<u>Espèces habituellement sensibles</u>
Aérobies à Gram positif
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline) [§]
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹

Streptococcus pyogenes et autres streptocoques bêta-hémolytiques
Groupe des *Streptococcus viridans*

Aérobies à Gram négatif

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 positif

Enterococcus faecium[§]

Aérobies à Gram négatif

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Espèces naturellement résistantes

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Autres

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
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/acide clavulanique.

¹ Il est possible que cette formulation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale. L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est améliorée lorsque le médicament est pris en début de repas. Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique 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/acide clavulanique (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.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± DS)					
Substances actives administrées	Dose	C _{max}	T _{max} *	ASC _(0-∞)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilline					
AMX/AC 1000 mg/125 mg	1000	14,4 ±3,1	1,5 (0,75-2,0)	38,2 ± 8,0	1,1 ±0,2
Acide clavulanique					
AMX/AC 1000/125 mg	125	3,2 ±0,85	1,0 (0,75-1,0)	6,3 ±1,8	0,91 ±0,09
AMX – amoxicilline, AC – acide clavulanique					
* Médiane (intervalle)					

Les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique obtenues avec l'association 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 détectés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament, pour l'un ou l'autre constituant. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique sont également trouvées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

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

Biotransformation

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

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'association amoxicilline/acide clavulanique possède une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/h chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration de comprimés uniques d'AUGMENTIN 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 l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la majeure partie du médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.

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

Age

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux fois par jour en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale. En raison d'une probabilité accrue de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés, il convient de sélectionner la dose avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Sexe

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

Patients insuffisants rénaux

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Une réduction plus prononcée de la clairance du médicament est observée pour l'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique, car une proportion supérieure d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit donc être sélectionnée de manière à éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant une concentration adéquate d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Patients insuffisants hépatiques

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Arome pêche-citron, aspartam, crospovidone et gel de silice

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet en papier ALU/PE

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 888/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NOVACLAV ENFANTS 500mg/62.5mg poudre pour suspension orale boite de 12 ; AMM N°:9043946

NOVACLAV ENFANTS 500mg/62.5mg poudre pour suspension orale boite de 21 ; AMM N°:9043948

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

NOVACLAV ENFANTS 500mg/62.5mg poudre pour suspension orale boite de 12 :

Date d'obtention d'AMM : 2009-03-02

1^{er} renouvellement : 2014

NOVACLAV ENFANTS 500mg/62.5mg poudre pour suspension orale boite de 21 ; AMM N° :

Date d'obtention d'AMM : 2014-08-15

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Février 2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

EL Khansa ENNOUICHI KEFI

Pharmacien Responsable Technique

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOVACLAV® 500mg/62,5 mg Comprimé pelliculé BT/24

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NOVACLAV® 500 mg/62,5 mg Comprimé pelliculé BT/24

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour un comprimé pelliculé

Amoxicilline.....	500,00 mg
Clavulanate potassium.....	62,50 mg
Crospovidone.....	17,22mg
Gel de silice.....	22,85mg
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée.....	61,80mg
OPADRY OY-S-7300.....	19,5mg
Silice colloïdale anhydre.....	1,5mg
Stéarate de magnésium.....	2,8mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- otites aiguës de l'adulte,
- sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites,
- surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intension,
- exacerbation des bronchopneumopathies chroniques,
- pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
- cystites aiguës récurrentes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
 - infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les chlamydiae,
- parodontites,
- infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
- traitement de relais de la voie injectable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologies exprimées en amoxicilline

ADULTES (poids ³ 40 kg)

Chez le patient à fonction rénale normale

· 2 g/jour en 2 prises dans les indications suivantes :

- sinusites maxillaires aiguës,
- surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention,
- exacerbations de bronchopneumopathies chroniques,
- parodontites.

· 3 g/jour en 3 prises dans les indications suivantes :

- autres formes de sinusites,
- otites moyennes aiguës,
- cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
- infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les *Chlamydiae*
- infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
- pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
- traitement de relais de la voie injectable.

Chez le patient insuffisant rénal

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
Supérieure à 30 ml/min.	Pas d'adaptation posologique nécessaire.
Entre 10 et 30 ml/min.	1 g/125 mg toutes les 12 à 24 heures.
Inférieure à 10 ml/min.	Pour les patients traités ou non par hémodialyse, les conditions d'utilisation n'ont pas été établies.

Chez le patient âgé :

Pas d'adaptation posologique sauf si la clairance de la créatinine est \leq 30 ml/min.

Mode d'administration

Voie orale.

A chaque prise, les 2 comprimés contenus dans une alvéole doivent être pris simultanément.

Prendre le médicament de préférence en début de repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines): tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines,
 - allergie à l'un des constituants du médicament,
 - antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique.
- Ce médicament EST GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas d'association avec le méthotrexate.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

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

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

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 ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée.

Précautions d'emploi

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

L'administration de fortes doses de bêta-lactamines, 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.

Chez l'insuffisant rénal, pour des clairances de la créatinine inférieures ou égales à 30 ml/min., adapter la posologie.

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.

Le risque de survenue d'effet indésirable hépatique (cholestase) est majoré en cas de traitement supérieur à 10 jours et tout particulièrement au-delà de 15 jours.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller les fonctions hépatique et rénale.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec précaution en cas d'atteinte hépatique.

Ce médicament contient 12,27 mg (0,31 mmol) de potassium par comprimé (soit 24,54 mg par prise) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hypokaliémiant.

Examens paracliniques

Incidences sur les paramètres biologiques :

Une positivité du test de Coombs direct a été obtenue en cours de traitement par des bêta-lactamines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par l'association amoxicilline/acide clavulanique. De fausses positivités de ce test liées à la présence d'acide clavulanique, ont aussi été observées.

A de très fortes concentrations, l'amoxicilline tend à :

- diminuer les résultats des dosages de la glycémie,
- interférer dans les déterminations du taux de protéides totaux du sérum par réaction colorée,
- donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.

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

Associations déconseillées

+ Méthotrexate

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

Associations à prendre en compte

+ Allopurinol (et par extrapolation, autres inhibiteurs de l'uricosynthèse)

Risque accru de réactions cutanées.

Problèmes particuliers du déséquilibre 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

Pour l'amoxicilline, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique lié à l'utilisation de l'amoxicilline.

Pour l'acide clavulanique, 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'utilisation de l'acide clavulanique au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Chez des femmes ayant un risque d'accouchement imminent et recevant l'association amoxicilline-acide clavulanique, a été observée une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. En conséquence, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le passage de l'association amoxicilline-acide clavulanique 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. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Infections et infestations

Fréquent : Candidose cutanéomuqueuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cas d'éosinophilie ont été signalés.

Rare : Leucopénie (neutropénie), agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.

Affections du système immunitaire

Manifestations allergiques dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire, très rare anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique, vascularite d'hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Très rare : Convulsions.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Diarrhées, selles molles.

Fréquent : Nausées, vomissements.

Peu fréquent : Dyspepsie et douleurs abdominales.

Très rare : Colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentation modérée et asymptomatique des ASAT, ALAT ou phosphatases alcalines.

Très rare : Ictère et/ou hépatite cholestatique ou mixte.

Ces cas semblent survenir plus volontiers chez des patients âgés et de sexe masculin et lors d'un traitement prolongé (de plus de 10 jours et en particulier pour des traitements supérieurs à 15 jours).

Ces effets surviennent au cours du traitement mais dans certains cas peuvent n'apparaître que plusieurs semaines après l'arrêt de celui-ci.

L'examen histopathologique du foie met habituellement en évidence une cholestase centro-lobulaire.

L'évolution est généralement favorable mais peut être prolongée de quelques semaines. De très rares cas d'évolution fatale ont été observés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée, prurit et urticaire.

Rare : Erythème polymorphe.

Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative et pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4/Mises en garde). Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution.

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas de néphrite interstitielle aiguë, cristallurie ont été signalés.

4.9. Surdosage

Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales et gastro-intestinales.

Le traitement en est symptomatique en surveillant particulièrement l'équilibre hydroélectrolytique. L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE,
Code ATC : J01CR02.

Ce médicament est une formulation associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique, puissant inhibiteur de bêta-lactamases. L'acide clavulanique inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des bêta-lactamases produites par des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

De ce fait, ce médicament se montre actif sur un nombre important de bactéries y compris les bactéries résistantes par sécrétion de bêta-lactamases de type essentiellement pénicillinases, que cette résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille, *Proteus mirabilis*) ou naturelle (klebsielles, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S \leq 4 mg/l et R > 16 mg/l

CMI pneumocoque : S \leq 0,5 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci- dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<p>ESPÈCES SENSIBLES</p> <p>Aérobies à Gram positif</p> <p><i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Staphylococcus méti-S</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Aérobies à Gram négatif</p> <p><i>Actinobacillus</i> <i>actinomycetemcomitans</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Burkholderia pseudo-mallei</i> <i>Campylobacter</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Eikenella</i></p>	<p>15 - 35%</p>

<i>Escherichia coli</i>	10 - 30%
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus para-influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 - 20%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	10 - 20%
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Salmonella</i>	0 - 40%
<i>Shigella</i>	0 - 30%
<i>Vibrio cholerae</i>	
Anaérobies	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Bacteroides</i>	
<i>Clostridium</i>	
<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
<i>Veillonella</i>	
Autres	
<i>Bartonella</i>	
<i>Borrelia</i>	
<i>Leptospira</i>	
<i>Treponema</i>	
<u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u> (<i>in vitro</i> de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i>	40 - 80%
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u>	
Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus méti-R *</i>	
Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Enterobacter</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Proteus rettgeri</i>	
<i>Providencia</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Serratia</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Autres <i>Chlamydia</i>	

<i>Coxiella</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Rickettsia</i>

*La fréquence de résistance à la pénicilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques conduites chez l'adulte ont démontré la bioéquivalence des formes orales.

Chacun des deux composants de la formulation montre sensiblement les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques, notamment : temps du pic sérique, volume de distribution, biodisponibilité, clairance rénale, et demi-vie d'élimination.

Absorption

La présence d'acide clavulanique ne modifie pas les qualités de l'amoxicilline au plan de l'absorption et de la biodisponibilité.

Les profils d'absorption des deux composants de ce médicament sont semblables.

L'absorption de l'acide clavulanique est cependant significativement augmentée lorsque le médicament est pris au début du repas.

Distribution

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale d'un sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

- 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 90 minutes
- 3 à 5 mg/l pour l'acide clavulanique, en 50 à 60 minutes.

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale de 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

- 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 120 minutes
- 2 à 3 mg/l pour l'acide clavulanique, en 60 à 100 minutes.

Chez l'enfant, les pics sériques, 30 à 40 minutes après une prise unitaire orale de 26,67 mg/kg d'amoxicilline et de 3,33 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml sont de l'ordre de :

- 11,37 mg/l pour l'amoxicilline,
- 2,47 mg/l pour l'acide clavulanique.

Chez le nourrisson, 30 à 60 minutes après une prise unitaire orale de 20 mg/kg d'amoxicilline et de 2,5 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml, les pics sériques sont de l'ordre de :

- 7,5 mg/l pour l'amoxicilline,
- 1,5 mg/l pour l'acide clavulanique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire. L'amoxicilline passe dans le lait maternel ; pas de données disponibles chez la femme allaitante pour l'acide clavulanique.

Biodisponibilité

- de l'amoxicilline : 85%
- de l'acide clavulanique : 75%.

La diffusion simultanée est de même ordre de grandeur pour chacun des deux composants dans la plupart des tissus et milieux biologiques. Ainsi, le rapport entre taux tissulaires (ou milieux biologiques) et taux sériques est en moyenne de :

dans l'oreille moyenne :

- 45% pour l'amoxicilline,
- 30% pour l'acide clavulanique.

dans le tissu cutané :

- 33% pour l'amoxicilline,
- 26% pour l'acide clavulanique.

dans la bile :

- 86% pour l'amoxicilline,
- 50% pour l'acide clavulanique.

dans le liquide pleural :

- 71% pour l'amoxicilline,
- 91% pour l'acide clavulanique.

Dans le liquide péritonéal et les expectorations, l'amoxicilline et l'acide clavulanique sont également retrouvés.

Demi-vies d'élimination

- pour 1 sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique :
 - o 60 à 70 minutes pour l'amoxicilline,
 - o 55 à 65 minutes pour l'acide clavulanique.
- pour 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique :
 - o 55 à 100 minutes pour l'amoxicilline,
 - o 55 à 80 minutes pour l'acide clavulanique.

Taux de liaison aux protéines plasmatiques (déterminé par ultrafiltration)
de même ordre :

- 17% pour l'amoxicilline
- 22% pour l'acide clavulanique.

Biotransformation

L'amoxicilline est très partiellement transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque. L'acide clavulanique est en partie transformé en métabolites de faible poids moléculaire.

Excrétion

L'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale.

Chaque composant est retrouvé dans les urines sous forme active, à très fortes concentrations :

- supérieures à 1 000 mg/l pour l'amoxicilline,

- supérieures à 150 mg/l pour l'acide clavulanique,

dans les urines recueillies entre 2 et 4 heures, recueillies après une dose de 500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique.

Les quantités dosées dans les urines recueillies pendant les 6 premières heures représentent :

- 65% de la dose administrée pour l'amoxicilline,

- 30 à 45% de la dose administrée pour l'acide clavulanique.

Chez l'insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min.), la demi-vie de l'acide clavulanique augmente moins que celle de l'amoxicilline qui conditionne l'adaptation éventuelle de la posologie.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2. Durée de conservation

24 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés conditionnés sous blister Alu/Alu

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A

A. CARACTERISATION DU MEDICAMENT

-Désignation de la spécialité pharmaceutique

NOVACLAV® 500mg/62.5mg Comprimé pelliculé BT/24 (**Princeps** :
Augmentin 500mg/62.5mg comprimé pelliculé)

-Dénomination commune internationale du principe actif :

Amoxicilline trihydratée :

THE UNITED LABORATORIES (INNER MONGOLIA) CO.,LTD

No. 1, South Section, Fuyan Road

Economy & Technology Park

China-015 000 Bayannaer, Inner Mongolia

Clavulanate de potassium :

ZHUHAI UNITED LABORATORIES CO.,LTD

Senzao science & technology park

National Hi-Tech Zone

China-519040 Zhuhai, Guangdong Province

-Voie d'administration

Voie orale

-Durée de conservation

24 Mois

B- INFORMATIONS SUR LA FABRICATION

Nom, Raison sociale et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays de provenance :

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de fabrication de la spécialité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de conditionnement primaire

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de conditionnement secondaire

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de contrôle

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de libération des lots

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de stockage du produit fini

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de provenance de spécialité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de la pharmacovigilance

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de retrait des lots

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de la publicité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

Mme AMEL HENI

Pharmacien responsable

NOVACLAV®ADULTE 1g/125mg, poudre pour suspension orale en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Amoxicilline 1000mg sous forme d'amoxicilline trihydratée Acide clavulanique 125mg sous forme de clavulanate de potassium Gel de silice 144.89mg Arôme pêche-citron-fraise 60mg Crospovidone 34.43mg Aspartam (E951) 30mg Excipients à effet notoire : aspartam (E951) DONNÉES CLINIQUES : **Indications thérapeutiques** : Otites moyennes aiguës de l'adulte, sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites, surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention, exacerbations de bronchopneumopathies chroniques, pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition, cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles, infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les *Chlamydiae* parodontites, infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites, **traitement de relais de la voie injectable**. Posologie et mode d'administration Posologies exprimées en amoxicilline ADULTES (poids ≥40 kg) Chez le patient à fonction rénale normale 2 g/jour en 2 prises dans les indications suivantes : sinusites maxillaires aiguës, surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention, exacerbations de broncho-pneumopathies chroniques, parodontites. 3 g/jour en 3 prises dans les indications suivantes : autres formes de sinusites, otites moyennes aiguës, cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles, infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les *Chlamydiae* (voir rubrique 4.4/Précautions d'emploi), infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites, pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition, **traitement de relais de la voie injectable**. Chez le patient insuffisant rénal **Clairance de la créatinine** : Supérieure à 30 ml/min, pas d'adaptation posologique nécessaire. Entre 10 et 30 ml/min, 1 g/125 mg toutes les 12 à 24 heures. Inférieure à 10 ml/min, pour les patients traités ou non par hémodialyse, les conditions d'utilisation n'ont pas été établies. Chez le patient âgé : Pas d'adaptation posologique sauf si la clairance de la créatinine est ≤ 30 ml/min.

Mode d'administration

Voie orale. Le contenu du sachet-dose est à disperser dans un demi-verre d'eau avant ingestion. Prendre le médicament de préférence en début de repas. Contre-indications : ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de : allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines, allergie à l'un des constituants

du médicament, antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique, phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (E951). Ce médicament EST GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas d'association avec le méthotrexate. **Mises en garde** La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté. Des réactions immunoallergiques, dont des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les bêta-lactamines. 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 rubrique 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée.

En raison de la présence de maltodextrine (glucose), ce médicament est contre-indiqué en cas de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. *Précautions d'emploi* : Comme avec toutes les bêta-lactamines, contrôler régulièrement la formule sanguine en cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline. L'administration de fortes doses de bêta-lactamines, 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'administration de doses élevées d'amoxicilline, un apport hydrique suffisant doit être assuré pour réduire les risques de cristallurie. Le risque de survenue d'effet indésirable hépatique (cholestase) est majoré en cas de traitement supérieur à 10 jours et tout particulièrement au-delà de 15 jours. En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller les fonctions hépatique et rénale.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec précaution en cas d'atteinte hépatique.

Ce médicament contient 24,54 mg (0,63 mmol) de potassium par sachet-dose : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hypokaliémiant.

Interactions : *Associations déconseillées* : Méthotrexate. *Associations à prendre en compte* Allopurinol (et par extrapolation, autres inhibiteurs de l'uricosynthèse) *Problèmes particuliers du déséquilibre 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. *Grossesse et allaitement* : En clinique, l'utilisation de l'acide clavulanique au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. Chez des femmes ayant un risque

d'accouchement imminent et recevant l'association amoxicilline-acide clavulanique, a été observée une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. En conséquence, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être prescrite pendant la grossesse si besoin. *Allaitement* : Le passage de l'association amoxicilline-acide clavulanique 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. Effets indésirables

Infections et infestations

Fréquent : Candidose cutanéomuqueuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cas d'éosinophilie ont été signalés.

Rare : Leucopénie (neutropénie), agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.

Affections du système immunitaire

Manifestations allergiques dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire, très rare anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique, vascularite d'hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Très rare : Convulsions.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Diarrhées, selles molles.

Fréquent : Nausées, vomissements.

Peu fréquent : Dyspepsie et douleurs abdominales.

Très rare : Colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentation modérée et asymptomatique des ASAT, ALAT ou phosphatases alcalines.

Très rare : Ictère et/ou hépatite cholestatique ou mixte.

Ces cas semblent survenir plus volontiers chez des patients âgés et de sexe masculin et lors d'un traitement prolongé (de plus de 10 jours et en particulier pour des traitements supérieurs à 15 jours).

Ces effets surviennent au cours du traitement mais dans certains cas peuvent n'apparaître que plusieurs semaines après l'arrêt de celui-ci.

L'examen histopathologique du foie met habituellement en évidence une cholestase centrolobulaire.

L'évolution est généralement favorable mais peut être prolongée de quelques semaines. De très rares cas d'évolution fatale ont été observés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée, prurit et urticaire.
Rare : Erythème polymorphe.
Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative et pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4/Mises en garde). Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution.

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas de néphrite interstitielle aiguë, cristallurie ont été signalés.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa -Tunisie

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOVACLAV® ADULTE 1g/125 mg Poudre pour Suspension orale BT/12

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NOVACLAV® ADULTE 1g/125mg, poudre pour suspension orale BT/12

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour un sachet-dose

Amoxicilline.....	1000.00 mg
sous forme d'amoxicilline trihydratée	
Acide clavulanique.....	125.00 mg
sous forme de clavulanate de potassium	
Gel de silice.....	144.89mg
Arôme pêche-citron-fraise.....	60.00mg
Crospovidone.....	34.43mg
Aspartam	30.00mg

Excipients à effet notoire : Aspartam (E951)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension orale.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Otites moyennes aiguës de l'adulte,
- sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites,
- surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention,
- exacerbations de bronchopneumopathies chroniques,
- pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
- cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
- infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les *Chlamydiae*
- parodontites,
- infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
- traitement de relais de la voie injectable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologies exprimées en amoxicilline

ADULTES (poids ≥40 kg)

Chez le patient à fonction rénale normale

· 2 g/jour en 2 prises dans les indications suivantes :

- sinusites maxillaires aiguës,
- surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention,
- exacerbations de broncho-pneumopathies chroniques,
- parodontites.

· 3 g/jour en 3 prises dans les indications suivantes :

- autres formes de sinusites,
- otites moyennes aiguës,
- cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
- infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les *Chlamydiae* (voir rubrique 4.4/Précautions d'emploi),
- infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
- pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
- traitement de relais de la voie injectable.

Chez le patient insuffisant rénal

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
Supérieure à 30 ml/min.	Pas d'adaptation posologique nécessaire.
Entre 10 et 30 ml/min.	1 g/125 mg toutes les 12 à 24 heures.
Inférieure à 10 ml/min.	Pour les patients traités ou non par hémodialyse, les conditions d'utilisation n'ont pas été établies.

Chez le patient âgé :

Pas d'adaptation posologique sauf si la clairance de la créatinine est ≤ 30 ml/min. (voir « Posologie chez le patient insuffisant rénal »).

Mode d'administration

Voie orale.

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

Prendre le médicament de préférence en début de repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines): tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines,
- allergie à l'un des constituants du médicament,
- antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique,
- phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (E951).

Ce médicament EST GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas d'association avec le méthotrexate.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

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

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

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 ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée.

En raison de la présence de maltodextrine (glucose), ce médicament est contre-indiqué en cas de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Précautions d'emploi

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

L'administration de fortes doses de bêta-lactamines, 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.

Chez l'insuffisant rénal, pour des clairances de la créatinine inférieures ou égales à 30 ml/min., adapter la posologie.

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.

Le risque de survenue d'effet indésirable hépatique (cholestase) est majoré en cas de traitement supérieur à 10 jours et tout particulièrement au-delà de 15 jours.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller les fonctions hépatique et rénale.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec précaution en cas d'atteinte hépatique.

Ce médicament contient 24,54 mg (0,63 mmol) de potassium par sachet-dose : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hypokaliémiant.

Examens paracliniques

Incidences sur les paramètres biologiques :

Une positivité du test de Coombs direct a été obtenue en cours de traitement par des bêta-lactamines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par l'association amoxicilline/acide clavulanique. De fausses positivités de ce test liées à la présence d'acide clavulanique, ont aussi été observées.

A de très fortes concentrations, l'amoxicilline tend à :

- diminuer les résultats des dosages de la glycémie,
- interférer dans les déterminations du taux de protéines totales du sérum par réaction colorée,
- donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.

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

Associations déconseillées

+ Méthotrexate

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

Associations à prendre en compte

+ Allopurinol (et par extrapolation, autres inhibiteurs de l'uricosynthèse)

Risque accru de réactions cutanées.

Problèmes particuliers du déséquilibre 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

Pour l'amoxicilline, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique lié à l'utilisation de l'amoxicilline.

Pour l'acide clavulanique, 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'utilisation de l'acide clavulanique au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Chez des femmes ayant un risque d'accouchement imminent et recevant l'association amoxicilline-acide clavulanique, a été observée une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés.

En conséquence, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le passage de l'association amoxicilline-acide clavulanique 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. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Infections et infestations

Fréquent : Candidose cutanéomuqueuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cas d'éosinophilie ont été signalés.

Rare : Leucopénie (neutropénie), agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.

Affections du système immunitaire

Manifestations allergiques dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire, très rare anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique, vascularite d'hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Très rare : Convulsions.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Diarrhées, selles molles.

Fréquent : Nausées, vomissements.

Peu fréquent : Dyspepsie et douleurs abdominales.
Très rare : Colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentation modérée et asymptomatique des ASAT, ALAT ou phosphatases alcalines.
Très rare : Ictère et/ou hépatite cholestatique ou mixte.
Ces cas semblent survenir plus volontiers chez des patients âgés et de sexe masculin et lors d'un traitement prolongé (de plus de 10 jours et en particulier pour des traitements supérieurs à 15 jours).
Ces effets surviennent au cours du traitement mais dans certains cas peuvent n'apparaître que plusieurs semaines après l'arrêt de celui-ci.
L'examen histopathologique du foie met habituellement en évidence une cholestase centro-lobulaire.
L'évolution est généralement favorable mais peut être prolongée de quelques semaines. De très rares cas d'évolution fatale ont été observés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée, prurit et urticaire.
Rare : Erythème polymorphe.
Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative et pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4/Mises en garde). Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution.

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas de néphrite interstitielle aiguë, cristallurie ont été signalés.

4.9. Surdosage

Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales et gastro-intestinales.

Le traitement en est symptomatique en surveillant particulièrement l'équilibre hydroélectrolytique. L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE,
Code ATC : J01CR02.

Ce médicament est une formulation associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique, puissant inhibiteur de bêta-lactamases. L'acide clavulanique inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des bêta-lactamases produites par des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

De ce fait, ce médicament se montre actif sur un nombre important de bactéries y compris les bactéries résistantes par sécrétion de bêta-lactamases de type essentiellement pénicillinases, que cette résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille, *Proteus mirabilis*) ou naturelle (klebsielles, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/l et R > 16 mg/l

CMI pneumocoque : S ≤ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<u>ESPÈCES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram positif	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Nocardia asteroïdes</i>	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus bovis</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15 - 35%
Aérobies à Gram négatif	
<i>Actinobacillus</i>	
<i>actinomyces comitans</i>	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Burkholderia pseudo-mallei</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Capnocytophaga</i>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Eikenella</i>	
<i>Escherichia coli</i>	10 - 30%
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus para-influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 - 20%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	

<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Vibrio cholerae</i>	10 - 20% 0 - 40% 0 - 30%
Anaérobies <i>Actinomyces</i> <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Veillonella</i>	
Autres <i>Bartonella</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira</i> <i>Treponema</i>	
<u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u> (in vitro de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i>	40 - 80%
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u>	
Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus méti-R *</i>	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> <i>Legionella</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus rettgeri</i> <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>	
Autres <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Rickettsia</i>	

*La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques conduites chez l'adulte ont démontré la bioéquivalence des formes orales.

Chacun des deux composants de la formulation montre sensiblement les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques, notamment : temps du pic sérique, volume de distribution, biodisponibilité, clairance rénale, et demi-vie d'élimination.

Absorption

La présence d'acide clavulanique ne modifie pas les qualités de l'amoxicilline au plan de l'absorption et de la biodisponibilité.

Les profils d'absorption des deux composants de ce médicament sont semblables.

L'absorption de l'acide clavulanique est cependant significativement augmentée lorsque le médicament est pris au début du repas.

Distribution

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale d'un sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

- 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 90 minutes
- 3 à 5 mg/l pour l'acide clavulanique, en 50 à 60 minutes.

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale de 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

- 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 120 minutes
- 2 à 3 mg/l pour l'acide clavulanique, en 60 à 100 minutes.

Chez l'enfant, les pics sériques, 30 à 40 minutes après une prise unitaire orale de 26,67 mg/kg d'amoxicilline et de 3,33 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml sont de l'ordre de :

- 11,37 mg/l pour l'amoxicilline,
- 2,47 mg/l pour l'acide clavulanique.

Chez le nourrisson, 30 à 60 minutes après une prise unitaire orale de 20 mg/kg d'amoxicilline et de 2,5 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml, les pics sériques sont de l'ordre de :

- 7,5 mg/l pour l'amoxicilline,
- 1,5 mg/l pour l'acide clavulanique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire. L'amoxicilline passe dans le lait maternel ; pas de données disponibles chez la femme allaitante pour l'acide clavulanique.

Biodisponibilité

- de l'amoxicilline : 85%
- de l'acide clavulanique : 75%.

La diffusion simultanée est de même ordre de grandeur pour chacun des deux composants dans la plupart des tissus et milieux biologiques. Ainsi, le rapport entre taux tissulaires (ou milieux biologiques) et taux sériques est en moyenne de :

dans l'oreille moyenne :

- 45% pour l'amoxicilline,
- 30% pour l'acide clavulanique.

dans le tissu cutané :

- 33% pour l'amoxicilline,
- 26% pour l'acide clavulanique.

dans la bile :

- 86% pour l'amoxicilline,
- 50% pour l'acide clavulanique.

dans le liquide pleural :

- 71% pour l'amoxicilline,
- 91% pour l'acide clavulanique.

Dans le liquide péritonéal et les expectorations, l'amoxicilline et l'acide clavulanique sont également retrouvés.

Demi-vies d'élimination

- pour 1 sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique :
 - o 60 à 70 minutes pour l'amoxicilline,
 - o 55 à 65 minutes pour l'acide clavulanique.
- pour 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique :
 - o 55 à 100 minutes pour l'amoxicilline,
 - o 55 à 80 minutes pour l'acide clavulanique.

Taux de liaison aux protéines plasmatiques (déterminé par ultrafiltration) de même ordre :

- 17% pour l'amoxicilline
- 22% pour l'acide clavulanique.

Biotransformation

L'amoxicilline est très partiellement transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque. L'acide clavulanique est en partie transformé en métabolites de faible poids moléculaire.

Excrétion

L'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale.

Chaque composant est retrouvé dans les urines sous forme active, à très fortes concentrations :

- supérieures à 1 000 mg/l pour l'amoxicilline,
 - supérieures à 150 mg/l pour l'acide clavulanique,
- dans les urines recueillies entre 2 et 4 heures, recueillies après une dose de 500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique.
- Les quantités dosées dans les urines recueillies pendant les 6 premières heures représentent :
- 65% de la dose administrée pour l'amoxicilline,
 - 30 à 45% de la dose administrée pour l'acide clavulanique.

Chez l'insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min.), la demi-vie de l'acide clavulanique augmente moins que celle de l'amoxicilline qui conditionne l'adaptation éventuelle de la posologie.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2. Durée de conservation

24 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet en papier ALU/PE

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A

A. CARACTERISATION DU MEDICAMENT

-Désignation de la spécialité pharmaceutique

NOVACLAV® ADULTE 1g/125mg Poudre pour suspension orale BT/12

-Dénomination commune internationale du principe actif :

Amoxicilline trihydratée :

THE UNITED LABORATORIES (INNER MONGOLIA) CO.,LTD

No. 1, South Section, Fuyan Road

Economy & Technology Park

China-015 000 Bayannaer, Inner Mongolia

Clavulanate de potassium :

ZHUHAI UNITED LABORATORIES CO.,LTD

Senzao science & technology park

National Hi-Tech Zone

China-519040 Zhuhai, Guangdong Province

-Voie d'administration

Voie orale

-Durée de conservation

24 Mois

B- INFORMATIONS SUR LA FABRICATION

Nom, Raison sociale et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays de provenance :

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de fabrication de la spécialité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de conditionnement primaire

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de conditionnement secondaire

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de contrôle

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de libération des lots

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de stockage du produit fini

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de provenance de spécialité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de la pharmacovigilance

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de retrait des lots

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de la publicité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Mme AMEL HENI
Pharmacien responsable

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOVACLAV ENFANT 100 mg/12,5mg/ml PPS - 60 ml -

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NOVACLAV ENFANTS 100 mg/12,5 mg par ml Poudre pour Suspension Orale Fl/60ml +seringue doseuse

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amoxicilline..... 6000 mg
Acide clavulanique.....750 mg

Excipients :

Aspartam.....192.0mg
Benzoate de sodium.....102.0mg
Carboxyméthylcellulose sodique.....501.0mg
Crospovidone.....206.6mg
Gel de silice.....1089.4mg
Gomme xanthane.....51.0mg
Silice colloïdale anhydre.....30.0mg
Stéarate de magnésium.....20.00mg
Arôme de fraise.....300.0mg

Excipients à effet notoire : Aspartam, benzoate de sodium

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension orale .

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- otites moyennes aiguës du jeune enfant, otites récidivantes,
- sinusites,
- infections respiratoires basses de l'enfant de 30 mois à 5 ans,
- surinfections de bronchopneumopathies chroniques,
- infections urinaires récidivantes ou compliquées à l'exclusion des prostatites,
- infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites, parodontites.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologies exprimées en amoxicilline **ENFANTS de plus de 30 mois**

Chez le patient à fonction rénale normale

80 mg/kg/jour en trois prises, sans dépasser la posologie de 3 g par jour.

Chez le patient insuffisant rénal de plus de 30 mois

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
supérieure à 30 ml/min.	Pas d'adaptation posologique nécessaire.
entre 10 et 30 ml/min.	15 mg/kg/prise au maximum, 2 fois par jour.
inférieure à 10 ml/min.	15 mg/kg/jour au maximum.

Hémodialyse : 15 mg/kg/jour et 15 mg/kg supplémentaire pendant et après la dialyse.

Mode d'administration

Ce médicament s'administre par voie orale.

L'administration se fait avec la seringue pour administration orale graduée en kg de poids corporel.

La dose par prise est indiquée, en fonction du poids de l'enfant, sur le piston de la seringue pour administration orale graduée en kg. La dose se lit donc directement sur les graduations de la seringue pour administration orale. Ainsi, le poids indiqué correspond à la dose pour une prise. Trois prises par jour sont nécessaires.

Par exemple, la graduation n°20 correspond à la dose à administrer par prise pour un enfant de 20 kg, et ce, trois fois par jour.

Prendre le médicament de préférence en début de repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines): tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines,
- allergie à l'un des constituants du médicament,
- antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique,
- phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam (E951).

Ce médicament EST GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas d'association avec le méthotrexate (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

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

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

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 (cf. 4.8 Effets indésirables) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée.

En raison de la présence de maltodextrine (glucose), ce médicament est contre-indiqué en cas de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Précautions d'emploi

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

L'administration de fortes doses de bêta-lactamines, 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.

Chez l'insuffisant rénal, pour des clairances de la créatinine inférieures ou égales à 30 ml/min., adapter la posologie (voir rubrique 4.2).

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.

Le risque de survenue d'effet indésirable hépatique (cholestase) est majoré en cas de traitement supérieur à 10 jours et tout particulièrement au-delà de 15 jours.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller les fonctions hépatique et rénale.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec précaution en cas d'atteinte hépatique.

Ce médicament contient 2,454 mg de potassium par ml de solution reconstituée (soit 0,063 mmol/ml) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hypokaliémiant.

Ce médicament contient 1,05 mg de sodium par ml de solution reconstituée (soit 0,046 mmol/ml) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

Examens paracliniques

Incidences sur les paramètres biologiques :

Une positivité du test de Coombs direct a été obtenue en cours de traitement par des bêta-lactamines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par l'association amoxicilline/acide clavulanique. De fausses positivités de ce test liées à la présence d'acide clavulanique, ont aussi été observées.

A de très fortes concentrations, l'amoxicilline tend à :

- diminuer les résultats des dosages de la glycémie,
- interférer dans les déterminations du taux de protéides totaux du sérum par réaction colorée,

- donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.

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

Associations déconseillées

+ Méthotrexate

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

Associations à prendre en compte

+ Allopurinol (et par extrapolation, autres inhibiteurs de l'uricosynthèse)

Risque accru de réactions cutanées.

Problèmes particuliers du déséquilibre 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

Pour l'amoxicilline, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique lié à l'utilisation de l'amoxicilline.

Pour l'acide clavulanique, 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'utilisation de l'acide clavulanique au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Chez des femmes ayant un risque d'accouchement imminent et recevant l'association amoxicilline-acide clavulanique, a été observée une augmentation du risque d'entérococolite nécrosante chez les nouveau-nés.

En conséquence, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le passage de l'association amoxicilline-acide clavulanique 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. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Infections et infestations

Fréquent : Candidose cutanéomuqueuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cas d'éosinophilie ont été signalés.

Rare : Leucopénie (neutropénie), agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.

Affections du système immunitaire

Manifestations allergiques dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire, très rare anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique, vascularite d'hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Très rare : Convulsions.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhées, selles molles, nausées, vomissements.

Peu fréquent : Dyspepsie et douleurs abdominales.

Très rare : Colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique.
Des colorations dentaires superficielles, généralement réversibles après brossage, ont été rapportées très rarement chez l'enfant avec les formes pour suspension buvable.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentation modérée et asymptomatique des ASAT, ALAT ou phosphatases alcalines.

Très rare : Ictère et/ou hépatite cholestatique ou mixte.

Ces cas semblent survenir plus volontiers chez des patients âgés et de sexe masculin et lors d'un traitement prolongé (de plus de 10 jours et en particulier pour des traitements supérieurs à 15 jours).

Ces effets surviennent au cours du traitement mais dans certains cas peuvent n'apparaître que plusieurs semaines après l'arrêt de celui-ci.

L'examen histopathologique du foie met habituellement en évidence une cholestase centro-lobulaire.

L'évolution est généralement favorable mais peut être prolongée de quelques semaines. De très rares cas

d'évolution fatale ont été observés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée, prurit et urticaire.

Rare : Erythème polymorphe.

Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative et pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4/Mises en garde). Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution.

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas de néphrite interstitielle aiguë, cristallurie ont été signalés.

4.9. Surdosage

Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales et gastro-intestinales.

Le traitement en est symptomatique en surveillant particulièrement l'équilibre hydroélectrolytique. L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, Code ATC : J01CR02.

Ce médicament est une formulation associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique, puissant inhibiteur de bêta-lactamases. L'acide clavulanique inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des bêta-lactamases produites par des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

De ce fait, ce médicament se montre actif sur un nombre important de bactéries y compris les bactéries résistantes par sécrétion de bêta-lactamases de type essentiellement pénicillinases, que cette résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille, *Proteus mirabilis*) ou naturelle (klebsielles, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/l et R > 16 mg/l

CMI pneumocoque : S ≤ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci- dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<u>ESPÈCES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram positif	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Nocardia asteroides</i>	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus bovis</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15 - 35%
Aérobies à Gram négatif	
<i>Actinobacillus</i>	
<i>actinomycescomitans</i>	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Burkholderia pseudo-mallei</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Capnocytophaga</i>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Eikenella</i>	
<i>Escherichia coli</i>	10 - 30%
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus para-influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 - 20%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	10 - 20%
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Salmonella</i>	0 - 40%
<i>Shigella</i>	0 - 30%
<i>Vibrio cholerae</i>	
Anaérobies	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Bacteroides</i>	
<i>Clostridium</i>	
<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
<i>Veillonella</i>	

Autres <i>Bartonella</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira</i> <i>Treponema</i>	
<u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u> (in vitro de sensibilité intermédiaire) Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i>	40 - 80%
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus méti-R *</i> Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> <i>Legionella</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus rettgeri</i> <i>Providencia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> Autres <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Rickettsia</i>	

*La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques conduites chez l'adulte ont démontré la bioéquivalence des formes orales.

Chacun des deux composants de la formulation montre sensiblement les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques, notamment : temps du pic sérique, volume de distribution, biodisponibilité, clairance rénale, et demi-vie d'élimination.

Absorption

La présence d'acide clavulanique ne modifie pas les qualités de l'amoxicilline au plan de l'absorption et de la biodisponibilité.

Les profils d'absorption des deux composants de ce médicament sont semblables.

L'absorption de l'acide clavulanique est cependant significativement augmentée lorsque le médicament est pris au début du repas.

Distribution

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale d'un sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

- 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 90 minutes
- 3 à 5 mg/l pour l'acide clavulanique, en 50 à 60 minutes.

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale de 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

- 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 120 minutes
- 2 à 3 mg/l pour l'acide clavulanique, en 60 à 100 minutes.

Chez l'enfant, les pics sériques, 30 à 40 minutes après une prise unitaire orale de 26,67 mg/kg d'amoxicilline et de 3,33 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml sont de l'ordre de :

- 11,37 mg/l pour l'amoxicilline,
- 2,47 mg/l pour l'acide clavulanique.

Chez le nourrisson, 30 à 60 minutes après une prise unitaire orale de 20 mg/kg d'amoxicilline et de 2,5 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml, les pics sériques sont de l'ordre de :

- 7,5 mg/l pour l'amoxicilline,
- 1,5 mg/l pour l'acide clavulanique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire. L'amoxicilline passe dans le lait maternel ; pas de données disponibles chez la femme allaitante pour l'acide clavulanique.

Biodisponibilité

- de l'amoxicilline : 85%
- de l'acide clavulanique : 75%.

La diffusion simultanée est de même ordre de grandeur pour chacun des deux composants dans la plupart des tissus et milieux biologiques. Ainsi, le rapport entre taux tissulaires (ou milieux biologiques) et taux sériques est en moyenne de :

dans l'oreille moyenne :

- 45% pour l'amoxicilline,
- 30% pour l'acide clavulanique.

dans le tissu cutané :

- 33% pour l'amoxicilline,
- 26% pour l'acide clavulanique.

dans la bile :

- 86% pour l'amoxicilline,
- 50% pour l'acide clavulanique.

dans le liquide pleural :

- 71% pour l'amoxicilline,
- 91% pour l'acide clavulanique.

Dans le liquide péritonéal et les expectorations, l'amoxicilline et l'acide clavulanique sont également retrouvés.

Demi-vies d'élimination

- pour 1 sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique :
 - o 60 à 70 minutes pour l'amoxicilline,
 - o 55 à 65 minutes pour l'acide clavulanique.
- pour 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique :
 - o 55 à 100 minutes pour l'amoxicilline,
 - o 55 à 80 minutes pour l'acide clavulanique.

Taux de liaison aux protéines plasmatiques (déterminé par ultrafiltration) de même ordre :

- 17% pour l'amoxicilline
- 22% pour l'acide clavulanique.

Biotransformation

L'amoxicilline est très partiellement transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque. L'acide clavulanique est en partie transformé en métabolites de faible poids moléculaire.

Excrétion

L'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale.

Chaque composant est retrouvé dans les urines sous forme active, à très fortes concentrations :

- supérieures à 1 000 mg/l pour l'amoxicilline,
 - supérieures à 150 mg/l pour l'acide clavulanique,
- dans les urines recueillies entre 2 et 4 heures, recueillies après une dose de 500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique.
- Les quantités dosées dans les urines recueillies pendant les 6 premières heures représentent :
- 65% de la dose administrée pour l'amoxicilline,
 - 30 à 45% de la dose administrée pour l'acide clavulanique.

Chez l'insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min.), la demi-vie de l'acide clavulanique augmente moins que celle de l'amoxicilline qui conditionne l'adaptation éventuelle de la posologie.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2. Durée de conservation

24 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (en verre + seringue doseuse en polyéthylène)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A

A. CARACTERISATION DU MEDICAMENT

-Désignation de la spécialité pharmaceutique

NOVACLAV® Enfant 100mg/12.5mg/ml Poudre pour suspension orale Fl/60ml + seringue doseuse (**Princeps** : AUGMENTIN 100 mg/12,50 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon)

-Dénomination commune internationale du principe actif :

Amoxicilline + Clavulanate potassium

Amoxicilline trihydratée :

THE UNITED LABORATORIES (INNER MONGOLIA) CO.,LTD
No. 1, South Section, Fuyan Road
Economy & Technology Park
China-015 000 Bayannaer, Inner Mongolia

Clavulanate de potassium :

ZHUHAI UNITED LABORATORIES CO.,LTD
Senzao science & technology park
National Hi-Tech Zone
China-519040 Zhuhai, Guangdong Province

-Voie d'administration

Voie orale

-Durée de conservation

24 Mois

B- INFORMATIONS SUR LA FABRICATION**Nom, Raison sociale et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays de provenance :****Les laboratoires ADWYA**

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de fabrication de la spécialité**Les laboratoires ADWYA**

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de conditionnement primaire**Les laboratoires ADWYA**

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de conditionnement secondaire**Les laboratoires ADWYA**

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de contrôle**Les laboratoires ADWYA**

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de libération des lots**Les laboratoires ADWYA**

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de stockage du produit fini

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de provenance de spécialité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de la pharmacovigilance

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de retrait des lots

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de la publicité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Mme AMEL HENI
Pharmacien responsable

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOVACLAV® 500mg/62,5 mg Comprimé pelliculé BT/16

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NOVACLAV® 500 mg/62,5 mg Comprimé pelliculé BT/16

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour un comprimé pelliculé

Amoxicilline.....	500,00 mg
Clavulanate potassium.....	62,50 mg
Crospovidone.....	17,22mg
Gel de silice.....	22,85mg
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée.....	61,80mg
OPADRY OY-S-7300.....	19,5mg
Silice colloïdale anhydre.....	1,5mg
Stéarate de magnésium	2,8mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- otites aiguës de l'adulte,
- sinusites maxillaires aiguës et autres formes de sinusites,
- surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intension,
- exacerbation des bronchopneumopathies chroniques,
- pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
- cystites aiguës récurrentes , cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
 - infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les chlamydiae,
- parodontites,
- infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
- traitement de relais de la voie injectable.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologies exprimées en amoxicilline

ADULTES (poids ³ 40 kg)

Chez le patient à fonction rénale normale

- 2 g/jour en 2 prises dans les indications suivantes :
 - sinusites maxillaires aiguës,
 - surinfections de bronchites aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans, en cas de risque évolutif ou en seconde intention,
 - exacerbations de bronchopneumopathies chroniques,
 - parodontites.
- 3 g/jour en 3 prises dans les indications suivantes :
 - autres formes de sinusites,
 - otites moyennes aiguës,
 - cystites aiguës récidivantes, cystites non compliquées de la femme et pyélonéphrites aiguës non compliquées dues à des germes sensibles,
 - infections gynécologiques hautes, en association à un autre antibiotique actif sur les *Chlamydiae* infections stomatologiques sévères : abcès, phlegmons, cellulites,
 - pneumopathies aiguës du patient à risque, notamment éthylique chronique, tabagique, âgé de plus de 65 ans ou présentant des troubles de la déglutition,
 - traitement de relais de la voie injectable.

Chez le patient insuffisant rénal

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
Supérieure à 30 ml/min.	Pas d'adaptation posologique nécessaire.
Entre 10 et 30 ml/min.	1 g/125 mg toutes les 12 à 24 heures.
Inférieure à 10 ml/min.	Pour les patients traités ou non par hémodialyse, les conditions d'utilisation n'ont pas été établies.

Chez le patient âgé :

Pas d'adaptation posologique sauf si la clairance de la créatinine est \leq 30 ml/min.

Mode d'administration

Voie orale.

A chaque prise, les 2 comprimés contenus dans une alvéole doivent être pris simultanément.

Prendre le médicament de préférence en début de repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines): tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines,
 - allergie à l'un des constituants du médicament,
 - antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique.
- Ce médicament EST GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas d'association avec le méthotrexate.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

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

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

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; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée.

Précautions d'emploi

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

L'administration de fortes doses de bêta-lactamines, 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.

Chez l'insuffisant rénal, pour des clairances de la créatinine inférieures ou égales à 30 ml/min., adapter la posologie.

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.

Le risque de survenue d'effet indésirable hépatique (cholestase) est majoré en cas de traitement supérieur à 10 jours et tout particulièrement au-delà de 15 jours.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller les fonctions hépatique et rénale.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec précaution en cas d'atteinte hépatique.

Ce médicament contient 12,27 mg (0,31 mmol) de potassium par comprimé (soit 24,54 mg par prise) : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hypokaliémiant.

Examens paracliniques

Incidences sur les paramètres biologiques :

Une positivité du test de Coombs direct a été obtenue en cours de traitement par des bêta-lactamines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par l'association amoxicilline/acide clavulanique. De fausses positivités de ce test liées à la présence d'acide clavulanique, ont aussi été observées.

A de très fortes concentrations, l'amoxicilline tend à :

- diminuer les résultats des dosages de la glycémie,
- interférer dans les déterminations du taux de protéides totaux du sérum par réaction colorée,
- donner une réaction colorée faussement positive dans les dosages de la glycosurie par la méthode semi-quantitative colorimétrique.

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

Associations déconseillées

+ Méthotrexate

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

Associations à prendre en compte

+ Allopurinol (et par extrapolation, autres inhibiteurs de l'uricosynthèse)

Risque accru de réactions cutanées.

Problèmes particuliers du déséquilibre 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

Pour l'amoxicilline, il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal.

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique lié à l'utilisation de l'amoxicilline.

Pour l'acide clavulanique, 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'utilisation de l'acide clavulanique au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

Chez des femmes ayant un risque d'accouchement imminent et recevant l'association amoxicilline-acide clavulanique, a été observée une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. En conséquence, l'association amoxicilline/acide clavulanique peut être prescrite pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Le passage de l'association amoxicilline-acide clavulanique 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. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Infections et infestations

Fréquent : Candidose cutanéomuqueuse.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cas d'éosinophilie ont été signalés.

Rare : Leucopénie (neutropénie), agranulocytose, thrombocytopénie et anémie hémolytique réversibles.

Affections du système immunitaire

Manifestations allergiques dont urticaire, œdème de Quincke, gêne respiratoire, très rare anaphylaxie (dont choc anaphylactique), maladie sérique, vascularite d'hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Très rare : Convulsions.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Diarrhées, selles molles.

Fréquent : Nausées, vomissements.

Peu fréquent : Dyspepsie et douleurs abdominales.

Très rare : Colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentation modérée et asymptomatique des ASAT, ALAT ou phosphatases alcalines.

Très rare : Ictère et/ou hépatite cholestatique ou mixte.

Ces cas semblent survenir plus volontiers chez des patients âgés et de sexe masculin et lors d'un traitement prolongé (de plus de 10 jours et en particulier pour des traitements supérieurs à 15 jours).

Ces effets surviennent au cours du traitement mais dans certains cas peuvent n'apparaître que plusieurs semaines après l'arrêt de celui-ci.

L'examen histopathologique du foie met habituellement en évidence une cholestase centro-lobulaire.

L'évolution est généralement favorable mais peut être prolongée de quelques semaines. De très rares cas d'évolution fatale ont été observés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Eruption cutanée, prurit et urticaire.

Rare : Erythème polymorphe.

Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, dermatite bulleuse ou exfoliative et pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4/Mises en garde). Ces manifestations cutanées peuvent être plus fréquentes et/ou plus intenses chez des patients présentant une mononucléose infectieuse ou une leucémie lymphoïde en évolution.

Affections du rein et des voies urinaires

Des cas de néphrite interstitielle aiguë, cristallurie ont été signalés.

4.9. Surdosage

Les manifestations de surdosage peuvent être neuropsychiques, rénales et gastro-intestinales.

Le traitement en est symptomatique en surveillant particulièrement l'équilibre hydroélectrolytique. L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE,
Code ATC : J01CR02.

Ce médicament est une formulation associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique, puissant inhibiteur de bêta-lactamases. L'acide clavulanique inhibe rapidement et irréversiblement la plupart des bêta-lactamases produites par des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

De ce fait, ce médicament se montre actif sur un nombre important de bactéries y compris les bactéries résistantes par sécrétion de bêta-lactamases de type essentiellement pénicillinases, que cette résistance soit acquise (staphylocoque doré, gonocoque, *Haemophilus influenzae*, colibacille, *Proteus mirabilis*) ou naturelle (klebsielles, *Proteus vulgaris*, *Bacteroides fragilis*).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S \leq 4 mg/l et R > 16 mg/l

CMI pneumocoque : S \leq 0,5 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci- dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<p>ESPÈCES SENSIBLES</p> <p>Aérobies à Gram positif</p> <p><i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Staphylococcus méti-S</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus bovis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Aérobies à Gram négatif</p> <p><i>Actinobacillus</i> <i>actinomycetemcomitans</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Burkholderia pseudo-mallei</i> <i>Campylobacter</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Eikenella</i></p>	<p>15 - 35%</p>

<i>Escherichia coli</i>	10 - 30%
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus para-influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 - 20%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	10 - 20%
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Salmonella</i>	0 - 40%
<i>Shigella</i>	0 - 30%
<i>Vibrio cholerae</i>	
Anaérobies	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Bacteroides</i>	
<i>Clostridium</i>	
<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
<i>Veillonella</i>	
Autres	
<i>Bartonella</i>	
<i>Borrelia</i>	
<i>Leptospira</i>	
<i>Treponema</i>	
<u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u> (<i>in vitro</i> de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i>	40 - 80%
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u>	
Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus méti-R *</i>	
Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Enterobacter</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Proteus rettgeri</i>	
<i>Providencia</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Serratia</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Autres <i>Chlamydia</i>	

<i>Coxiella</i> <i>Mycobacterium</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Rickettsia</i>

*La fréquence de résistance à la pénicilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques conduites chez l'adulte ont démontré la bioéquivalence des formes orales.

Chacun des deux composants de la formulation montre sensiblement les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques, notamment : temps du pic sérique, volume de distribution, biodisponibilité, clairance rénale, et demi-vie d'élimination.

Absorption

La présence d'acide clavulanique ne modifie pas les qualités de l'amoxicilline au plan de l'absorption et de la biodisponibilité.

Les profils d'absorption des deux composants de ce médicament sont semblables.

L'absorption de l'acide clavulanique est cependant significativement augmentée lorsque le médicament est pris au début du repas.

Distribution

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale d'un sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

· 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 90 minutes

· 3 à 5 mg/l pour l'acide clavulanique, en 50 à 60 minutes.

Chez l'adulte, les pics sériques après la prise orale de 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique atteignent des concentrations de l'ordre de :

· 13 à 15 mg/l pour l'amoxicilline, en 60 à 120 minutes

· 2 à 3 mg/l pour l'acide clavulanique, en 60 à 100 minutes.

Chez l'enfant, les pics sériques, 30 à 40 minutes après une prise unitaire orale de 26,67 mg/kg d'amoxicilline et de 3,33 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml sont de l'ordre de :

· 11,37 mg/l pour l'amoxicilline,

· 2,47 mg/l pour l'acide clavulanique.

Chez le nourrisson, 30 à 60 minutes après une prise unitaire orale de 20 mg/kg d'amoxicilline et de 2,5 mg/kg d'acide clavulanique de l'association dosée à 100 mg/12,5 mg par ml, les pics sériques sont de l'ordre de :

· 7,5 mg/l pour l'amoxicilline,

· 1,5 mg/l pour l'acide clavulanique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire. L'amoxicilline passe dans le lait maternel ; pas de données disponibles chez la femme allaitante pour l'acide clavulanique.

Biodisponibilité

- de l'amoxicilline : 85%
- de l'acide clavulanique : 75%.

La diffusion simultanée est de même ordre de grandeur pour chacun des deux composants dans la plupart des tissus et milieux biologiques. Ainsi, le rapport entre taux tissulaires (ou milieux biologiques) et taux sériques est en moyenne de :

dans l'oreille moyenne :

- 45% pour l'amoxicilline,
- 30% pour l'acide clavulanique.

dans le tissu cutané :

- 33% pour l'amoxicilline,
- 26% pour l'acide clavulanique.

dans la bile :

- 86% pour l'amoxicilline,
- 50% pour l'acide clavulanique.

dans le liquide pleural :

- 71% pour l'amoxicilline,
- 91% pour l'acide clavulanique.

Dans le liquide péritonéal et les expectorations, l'amoxicilline et l'acide clavulanique sont également retrouvés.

Demi-vies d'élimination

- pour 1 sachet dosé à 1 g d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique :
 - o 60 à 70 minutes pour l'amoxicilline,
 - o 55 à 65 minutes pour l'acide clavulanique.
- pour 2 comprimés dosés à 500 mg d'amoxicilline et 62,5 mg d'acide clavulanique :
 - o 55 à 100 minutes pour l'amoxicilline,
 - o 55 à 80 minutes pour l'acide clavulanique.

Taux de liaison aux protéines plasmatiques (déterminé par ultrafiltration) de même ordre :

- 17% pour l'amoxicilline
- 22% pour l'acide clavulanique.

Biotransformation

L'amoxicilline est très partiellement transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque. L'acide clavulanique est en partie transformé en métabolites de faible poids moléculaire.

Excrétion

L'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique se fait principalement par voie rénale.

Chaque composant est retrouvé dans les urines sous forme active, à très fortes concentrations :

- supérieures à 1 000 mg/l pour l'amoxicilline,

- supérieures à 150 mg/l pour l'acide clavulanique,

dans les urines recueillies entre 2 et 4 heures, recueillies après une dose de 500 mg d'amoxicilline et 125 mg d'acide clavulanique.

Les quantités dosées dans les urines recueillies pendant les 6 premières heures représentent :

- 65% de la dose administrée pour l'amoxicilline,

- 30 à 45% de la dose administrée pour l'acide clavulanique.

Chez l'insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min.), la demi-vie de l'acide clavulanique augmente moins que celle de l'amoxicilline qui conditionne l'adaptation éventuelle de la posologie.

5.3. Données de sécurité précliniques

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2. Durée de conservation

24 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés conditionnés sous blister Alu/Alu

6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A

A. CARACTERISATION DU MEDICAMENT

-Désignation de la spécialité pharmaceutique

NOVACLAV® 500mg/62.5mg Comprimé pelliculé BT/16 (**Princeps** :
Augmentin 500mg/62.5mg comprimé pelliculé)

-Dénomination commune internationale du principe actif :

Amoxicilline trihydratée :

THE UNITED LABORATORIES (INNER MONGOLIA) CO.,LTD

No. 1, South Section, Fuyan Road

Economy & Technology Park

China-015 000 Bayannaer, Inner Mongolia

Clavulanate de potassium :

ZHUHAI UNITED LABORATORIES CO.,LTD

Senzao science & technology park

National Hi-Tech Zone

China-519040 Zhuhai, Guangdong Province

-Voie d'administration

Voie orale

-Durée de conservation

24 Mois

B- INFORMATIONS SUR LA FABRICATION

Nom, Raison sociale et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays de provenance :

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de fabrication de la spécialité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de conditionnement primaire

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de conditionnement secondaire

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de contrôle

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de libération des lots

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de stockage du produit fini

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site de provenance de spécialité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de la pharmacovigilance

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie
Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail : adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de retrait des lots

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

Nom et adresse du site responsable de la publicité

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :

adwya@adwya.com.tn

Mme AMEL HENI

Pharmacien responsable