

Espace réservé au cachet  
indiquant que le texte a été  
approuvé

## Co-Amoxicilline Devatis poudre pour suspension buvable

### Composition

#### Principes actifs

Amoxicilline anhydre sous forme d'amoxicilline trihydratée, acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium.

#### Excipients

Silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, carmellose sodique, citrate de sodium anhydre (correspond à 3.04 mg de sodium par 5 ml de suspension à 312.5 mg ou 3.87 mg par 5 ml de suspension à 457 mg), acide citrique, sucralose, silice colloïdale hydratée, mannitol, gomme xanthane, aromatisants [vanille et tutti frutti: contiennent de maltodextrine, propylèneglycol, alcool benzylique (E1519) (0,083 – 0,415 mg par 5 ml de suspension),  $\alpha$ -tocophérol, amidon modifié, triacétine].

### Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

| Forme pharmaceutique                         | Amoxicilline anhydre sous forme d'amoxicilline trihydratée | Acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium | Rapport amoxicilline: acide clavulanique |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 5 ml de suspension 312.5 mg (250 mg/62.5 mg) | 250 mg                                                     | 62.5 mg                                                   | 4 : 1                                    |
| 5 ml de suspension 457 mg (400 mg/57 mg)     | 400 mg                                                     | 57 mg                                                     | 7 : 1                                    |

### Indications/Possibilités d'emploi

Co-Amoxicilline Devatis doit être utilisé conformément aux recommandations locales officielles sur l'utilisation d'antibiotiques et compte tenu des données locales de sensibilité.

Co-Amoxicilline Devatis est indiqué dans les infections bactériennes dues à des germes Gram positif et Gram négatif, sensibles à l'amoxicilline/acide clavulanique (notamment les germes résistants à l'amoxicilline en raison de leur formation de  $\beta$ -lactamases, voir «Propriétés/Effets»).

### Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections de la sphère ORL:                    | amygdalites, pharyngites, laryngites, otite moyenne, sinusites, principalement causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> et <i>Streptococcus pyogenes</i> .                      |
| Infections des voies respiratoires inférieures: | bronchite aiguë avec surinfection bactérienne et exacerbation aiguë de bronchites chroniques, pneumonie bactérienne, principalement causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i> . |
| Infections des voies urinaires:                 | pyélonéphrite aiguë et chronique, cystite, urétrite, causées entre autres par <i>Escherichia coli</i>                                                                                                                                             |
| Affections vénériennes:                         | gonorrhée (urétrite spécifique)                                                                                                                                                                                                                   |
| Infections de la peau et des parties molles:    | principalement causées par <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Streptococcus pyogenes</i> .                                                                                                                                                        |
| Infections gynécologiques:                      | salpingite, annexite, endométrite, vaginite bactérienne.                                                                                                                                                                                          |

### Co-Amoxicilline Devatis 457 mg

#### Amygdalite

#### Infections des voies respiratoires inférieures

#### Otite moyenne

La sensibilité à Co-Amoxicilline Devatis des agents pathogènes peut varier en fonction de la situation géographique et elle peut changer au cours du temps. Les données locales de sensibilité doivent donc être prises en compte et, en cas de besoin, on effectuera des tests de sensibilité.

### Posologie/Mode d'emploi

La posologie est fonction de l'âge, du poids corporel et de la fonction rénale du patient, de même que du degré de gravité de l'infection.

#### Posologie usuelle

#### Adultes et enfants de plus de 40 kg

Pour le traitement des infections chez les adultes et les enfants de plus de 40 kg, voir l'information professionnelle de Co-Amoxicilline Devatis Comprimés filmés.

#### Enfants jusqu'à 40 kg

#### Directives posologiques générales

Tenir compte des directives posologiques générales par kg et par jour (voir plus bas)!

La présentation de Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg doit toujours être prise 3x/jour, Co-Amoxicilline Devatis 457 mg ne doit être prise que 2x/jour.

*Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg*

La dose journalière sera répartie sur 3 prises uniques.

S'il est impossible de préparer les dosages indiqués en utilisant le dispositif de dosage Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg (312 mg/5 ml), il est recommandé d'utiliser d'autres médicaments contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique à (156.25 mg/5 ml).

| Age            | Dose journalière                                                                                    |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moins de 2 ans | 25–50 mg/kg/jour (20 mg d'AMX/5 mg de CLV jusqu'à 40 mg/10 mg)                                      |
| Plus de 2 ans  | Infections légères à moyennes:<br>25–37,5 mg/kg/jour (20 mg d'AMX/5 mg de CLV jusqu'à 30 mg/7,5 mg) |
|                | Infections sévères:<br>50–75 mg/kg/jour (40 mg d'AMX/10 mg de CLV jusqu'à 60 mg/15 mg)              |

*Co-Amoxicilline Devatis 457 mg*

La dose journalière sera répartie sur 2 prises uniques.

Co-Amoxicilline Devatis 457 mg ne doit être administré que dans les infections indiquées ici. Pour d'autres indications, l'application de Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg devrait être envisagée.

| Age            | Dose journalière                                                                                                                                                 |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moins de 2 ans | <i>Otite moyenne aiguë:</i><br>29–51 mg/kg/jour (25,4 mg d'AMX/3,6 mg de CLV jusqu'à 44,6 mg/6,4 mg)                                                             |
| Plus de 2 ans  | <i>Amygdalite et infections légères à moyennes des voies respiratoires inférieures:</i><br>29–51 mg/kg/jour (25,4 mg d'AMX/3,6 mg de CLV jusqu'à 44,6 mg/6,4 mg) |
|                | <i>Otite moyenne:</i><br>51–80 mg/kg/jour (44,6 mg d'AMX/6,4 mg de CLV jusqu'à 70 mg/10 mg)                                                                      |

*Recommandations posologiques*

*Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg*

Pour le traitement des infections chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 3 mois, veuillez vous référer à l'information professionnelle d'autres préparations d'amoxicilline/acide clavulanique i.v. S'il est impossible de préparer les dosages indiqués en utilisant le dispositif de Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg (312 mg/5 ml), il est recommandé d'utiliser d'autres médicaments contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique à (156.25 mg/5 ml).

*Infections légères à moyennes:*

| Poids  | Age approx. | Forme galénique                                              | Posologie                                              |
|--------|-------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 5-9 kg | 3-12 mois   | Autres médicaments contenant de l'amoxicilline et de l'acide | Les formes de Co-Amoxicilline Devatis à disposition ne |

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

|          |          |                                                              |                                                                                |
|----------|----------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|          |          | clavulanique à 156.25 mg/5 ml (125/31.25), suspension        | permettent pas le dosage dans cette classe d'âge.                              |
| 10-19 kg | 1-5 ans  | Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg/5 ml (250/62.5), suspension | 2,5 ml 3x/jour                                                                 |
| 20-39 kg | 5-12 ans | Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg/5 ml (250/62.5), suspension | 5 ml 3x/jour                                                                   |
| >40 kg   | >12 ans  | Comprimés filmés                                             | Voir l'information professionnelle de Co-Amoxicilline Devatis Comprimés filmés |

### *Infections sévères:*

| Poids    | Age approx. | Forme galénique                                                                                                    | Posologie                                                                                                |
|----------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-9 kg   | 3-12 mois   | Autres médicaments contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique à 156.25 mg/5 ml (125/31.25), suspension | Les formes de Co-Amoxicilline Devatis à disposition ne permettent pas le dosage dans cette classe d'âge. |
| 10-12 kg | 1-2 ans     | Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg/5 ml (250/62.5), suspension                                                       | 2,5 ml 3x/jour                                                                                           |
| 13-24 kg | 2-7 ans     | Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg/5 ml (250/62.5), suspension                                                       | 5 ml 3x/jour                                                                                             |
| 25-39 kg | 7-12 ans    | Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg/5 ml (250/62.5), suspension                                                       | 10 ml 3x/jour                                                                                            |
| >40 kg   | >12 ans     | Comprimés filmés                                                                                                   | Voir l'information professionnelle de Co-Amoxicilline Devatis Comprimés filmés                           |

### *Co-Amoxicilline Devatis 457 mg*

La suspension Co-Amoxicilline Devatis 457 mg (400/57) s'utilise dans certaines infections chez les enfants à partir de 2 mois (voir «Directives posologiques générales»).

Les présentations contiennent une seringue doseuse de 5 ml, graduée en 0,5 ml.

### *Amygdalite et infections légères à moyennes des voies respiratoires inférieures:*

| Poids    | Age approx. | Posologie<br>Co-Amoxicilline Devatis 457 mg/5 ml (400/57) Suspension |
|----------|-------------|----------------------------------------------------------------------|
| 13–15 kg | 2-3 ans     | 2,5 ml 2x/jour                                                       |
| 16–18 kg | 3-5 ans     | 3 ml 2x/jour                                                         |
| 19–21 kg | 5-6 ans     | 3,5 ml 2x/jour                                                       |
| 22–30 kg | 6-10 ans    | 5 ml 2x/jour                                                         |

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

|          |           |                |
|----------|-----------|----------------|
| 31-40 kg | 10-12 ans | 7,5 ml 2x/jour |
|----------|-----------|----------------|

*Otite moyenne aiguë:*

| Poids    | Age approx. | Posologie<br>Co-Amoxicilline Devatis 457 mg/5 ml (400/57) Suspension |
|----------|-------------|----------------------------------------------------------------------|
| 4-6 kg   | 2-6 mois    | 1 ml 2x/jour                                                         |
| 7-9 kg   | 6-12 mois   | 1,5 ml 2x/jour                                                       |
| 10-12 kg | 1-2 ans     | 2 ml 2x/jour                                                         |
| 13-17 kg | 2-4 ans     | 5 ml 2x/jour                                                         |
| 18-26 kg | 4-8 ans     | 7,5 ml 2x/jour                                                       |
| 27-35 kg | 8-10 ans    | 10 ml 2x/jour                                                        |
| 36-40 kg | 10-12 ans   | 12,5 ml 2x/jour                                                      |

*Instructions posologiques particulières*

*Patients présentant des troubles de la fonction rénale*

*(Dans le traitement des patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min., utiliser uniquement Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg et non Co-Amoxicilline Devatis 457 mg).*

*Enfants jusqu'à 40 kg:*

S'il est impossible de préparer les dosages indiqués en utilisant le dispositif de dosage Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg (312 mg/5 ml), il est recommandé d'utiliser d'autres médicaments contenant de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique à (156.25 mg/5 ml).

| Clairance de la créatinine | Posologie                                                                                                                                |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10-30 ml/min.              | 15/3,75 mg/kg de Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg toutes les 12 heures (au maximum 500/125 mg toutes les 12 heures).                     |
| Inférieure à 10 ml/min.    | 15/3,75 mg/kg de Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg toutes les 24 heures (au maximum 500/125 mg toutes les 24 heures).                     |
| Hémodialyse                | 15/3,75 mg/kg de Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg toutes les 24 heures, plus une dose supplémentaire pendant et à l'arrêt de la dialyse. |

Co-Amoxicilline Devatis 457 mg ne doit pas être administré aux patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

Lors d'une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min., aucun ajustement de la dose n'est requis.

*Mode d'administration*

Il est préférable de prendre Co-Amoxicilline Devatis au début d'un repas; cela permet d'optimiser son absorption et sa tolérance gastro-intestinale.

La posologie est fonction de l'âge, du poids corporel et de la fonction rénale du patient, de même que du degré de gravité de l'infection. Un traitement parentéral peut être poursuivi par voie orale.

### Contre-indications

Co-Amoxicilline Devatis est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité avérée aux pénicillines et aux céphalosporines ou à un autre de ses composants, de même que chez ceux ayant développé un ictère ou un dysfonctionnement hépatique au cours d'un traitement antérieur par amoxicilline/acide clavulanique.

Mononucléose infectieuse, leucémie lymphoïde: les patients souffrant de ces maladies et traités par amoxicilline sont particulièrement exposés à développer un exanthème.

### Mises en garde et précautions

- En cas de fonction rénale diminuée (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.), Co-Amoxicilline Devatis 457 mg ne doit pas être administré (voir «Instructions posologiques particulières»).
- Avant d'instaurer un traitement par Co-Amoxicilline Devatis, il faut rechercher d'éventuels antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, à l'acide clavulanique, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes.
- Des réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement d'issue fatale (y compris des réactions anaphylactoïdes et des réactions indésirables cutanées sévères) ont été rapportées chez des patients traités par des pénicillines. Les réactions d'hypersensibilité peuvent également évoluer vers un syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde. Les premiers symptômes de telles réactions peuvent notamment être des douleurs thoraciques dans un contexte de réaction allergique aux antibiotiques bêta-lactamines (voir «Effets indésirables»). En cas d'apparition d'une réaction allergique, il faut arrêter Co-Amoxicilline Devatis et instaurer un autre traitement adapté.
- Il convient d'avoir sous la main le matériel nécessaire pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Ces réactions exigent une injection d'adrénaline immédiate (attention: troubles du rythme cardiaque). L'administration d'adrénaline peut être répétée, si besoin. Ensuite, appliquer des glucocorticoïdes par voie i.v. (250 à 1000 mg de prednisolone, par exemple). Au besoin, l'administration des glucocorticoïdes peut être répétée. Un apport d'oxygène, une administration de stéroïdes intraveineux ou une respiration assistée, intubation comprise, peuvent également être requis. Chez l'enfant, le dosage du produit sera adapté à son poids corporel ou à son âge. D'autres mesures thérapeutiques, telles qu'administration d'antihistaminiques par voie intraveineuse ou substitution volémique, sont à envisager. Une surveillance attentive du patient est indispensable, étant donné le risque de récurrence des symptômes.

- Des réactions médicamenteuses cutanées sévères (SCAR) telles que syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), érythème polymorphe et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées chez des patients sous traitement par des antibiotiques bêta-lactamines, dont l'amoxicilline trihydratée-clavulanate de potassium (voir aussi «Effets indésirables»). En cas de survenue de telles réactions, Co-Amoxicilline Devatis doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé.
- Une administration prolongée de Co-Amoxicilline Devatis est susceptible d'entraîner une prolifération de germes résistants. Dans un tel cas, il faut effectuer des examens adéquats et initier un traitement approprié.
- La survenue d'une diarrhée au cours du traitement par Co-Amoxicilline Devatis peut indiquer une infection par *Clostridium difficile*, surtout si la diarrhée est sévère, persistante et/ou sanguinolente. L'évolution la plus sévère d'une diarrhée due à cette bactérie est la colite pseudo-membraneuse. Si une telle complication est suspectée, le traitement par Co-Amoxicilline Devatis doit immédiatement être arrêté et le patient doit être soumis à un examen approfondi en vue d'une éventuelle antibiothérapie spécifique (p.ex. métronidazole, vancomycine). L'administration de médicaments susceptibles d'inhiber le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation clinique.
- Le syndrome d'entéocolite induite par les médicaments (SEIM) a été rapporté principalement chez des enfants recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique (voir «Effets indésirables»). Le SEIM est une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (1 à 4 heures après l'administration du médicament) en l'absence de symptômes allergiques cutanés ou respiratoires. Les autres symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, une léthargie, des diarrhées, une hypotension ou une leucocytose avec neutrophilie. Des cas sévères ont été rapportés incluant une évolution vers un choc.
- En cas de traitement prolongé, il est conseillé de procéder à un contrôle périodique des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.
- Un allongement anormal du temps de prothrombine (INR augmenté) n'a été que rarement observé chez des patients sous traitement d'amoxicilline-acide clavulanique et d'anticoagulants administrés par voie orale. Si un patient reçoit simultanément des anticoagulants, il convient donc de prévoir une surveillance adaptée. Le dosage des anticoagulants oraux doit éventuellement être modifié afin de maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité.
- Co-Amoxicilline Devatis doit être utilisé avec prudence lors de troubles de la fonction hépatique.

- En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, liés à des vomissements et des diarrhées, une absorption suffisante de Co-Amoxicilline Devatis n'est plus assurée. Dans ce cas, il convient d'envisager son application parentérale.
- Chez les patients avec une diurèse réduite, des cas très rares de cristallurie ont été observés, notamment lors du traitement parentéral. Une formation de cristaux peut avoir pour conséquence une insuffisance rénale aiguë. Lors de l'administration de fortes doses d'amoxicilline, il faut veiller à un apport liquidien suffisant et une diurèse adéquate, afin de réduire le risque d'apparition d'une cristallurie due à l'amoxicilline. A de fortes concentrations urinaires et à température ambiante, l'amoxicilline est susceptible de précipiter dans la sonde urinaire. Il convient donc de contrôler périodiquement l'évacuation régulière d'urines dans la sonde.
- Co-Amoxicilline Devatis contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5 ml de suspension, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- Co-Amoxicilline Devatis contient 0,083 – 0,451 mg d'alcool benzylique par 5 ml de suspension équivalent à 0,0166 – 0,083 mg/ml.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants. Une extrême prudence est requise lors de l'utilisation de ce médicament chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines). Chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), Co-Amoxicillin Devatis ne doit pas être utilisé pendant plus d'une semaine en raison de l'accumulation.

Chez les femmes enceintes, les mères allaitantes ou les patients souffrant de maladies du foie ou du rein, l'accumulation d'alcool benzylique peut entraîner une acidose métabolique. Les volumes élevés doivent donc être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement.

### Interactions

La probénécide inhibe l'élimination rénale tubulaire de l'amoxicilline, mais pas celle de l'acide clavulanique. Son utilisation simultanée avec Co-Amoxicilline Devatis peut se traduire par des taux sanguins d'amoxicilline élevés et prolongés. L'administration concomitante est donc déconseillée. Contraceptifs oraux: au cours d'un traitement par l'amoxicilline, la circulation entéro-hépatique des contraceptifs oraux peut se trouver réduite, voire entièrement éliminée, du fait d'une perturbation de la flore intestinale. L'efficacité de ces contraceptifs est ainsi réduite.

Étant donné que l'amoxicilline n'agit que sur les bactéries en phase de croissance, une interaction avec les antibiotiques bactériostatiques existe.

Une interaction avec les glucosides (la digoxine, par exemple) est possible, car, les antibiotiques étant susceptibles de provoquer une perturbation de la flore intestinale, cela peut entraîner une absorption accrue de glucosides chez certains patients.



L'administration simultanée de l'allopurinol au cours du traitement par l'amoxicilline peut majorer le risque de réactions cutanées allergiques. En ce qui concerne l'association d' amoxicilline/acide clavulanique et d'allopurinol, on ne dispose pas de données.

La littérature fait état, dans de rares cas, d'un INR (International Normalised Ratio) augmenté chez les patients suivant un traitement d'acénocoumarol ou de warfarine et auxquels un traitement par amoxicilline a été prescrit. Si ces produits doivent être administrés simultanément, il est recommandé de surveiller avec soin le temps de prothrombine ou l'INR lors de la prise ou de l'arrêt d'amoxicilline. Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion du méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Après l'instauration d'un traitement avec une association d'amoxicilline et d'acide clavulanique par voie orale chez des patients sous mycophénolate mofétil, on a rapporté une réduction d'environ 50% de la concentration d'acide mycophénolique (métabolite actif du mycophénolate mofétil) mesurée avant l'administration de la dose. La modification de la concentration constatée avant l'administration de la dose ne reflète peut-être pas correctement l'impact sur l'ensemble de l'exposition à l'acide mycophénolique.

### **Grossesse, Allaitement**

#### *Grossesse*

Les études de reproduction effectuées chez l'animal (des souris et des rats traités par des doses jusqu'à 10 fois supérieures à celles utilisées chez l'humain) ayant reçu amoxicilline/acide clavulanique, par voie orale ou parentérale, n'ont révélé aucun effet tératogène.

Dans une étude réalisée chez des femmes ayant présenté une rupture prématurée des membranes, il a été rapporté que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique peut être associé à un risque accru d'entérocolite nécrosante du nouveau-né (incidence des entérocolites nécrosantes mises en évidence chez des nouveau-nés de 1,5% sous traitement par amoxicilline/acide clavulanique par rapport à 0,5% sans ce traitement).

Co-Amoxicilline Devatis ne doit donc être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

#### *Allaitement*

Étant donné que Co-Amoxicilline Devatis passe en traces dans le lait maternel, une réaction d'hypersensibilité risque d'apparaître chez les nouveau-nés sensibles. Une perturbation de la flore intestinale du nourrisson est théoriquement possible, mais n'a jusqu'ici pas été observée aux posologies recommandées. Au cours du traitement par Co-Amoxicilline Devatis, il faudrait donc renoncer à l'allaitement.

### Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Certaines réactions médicamenteuses, variables d'un individu à l'autre, (voir «Effets indésirables») risquent de réduire la concentration et de ralentir les réactions du patient au point de compromettre sa capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables allant de très fréquents jusqu'à rares ont été extraites des données obtenues à partir d'études cliniques de grande envergure. Les fréquences des autres réactions indésirables (c-à-d. avec une incidence  $<1/10'000$ ) proviennent, pour la plupart, des données issues des rapports expérimentaux (Post-Marketing Reports) et concernent donc la fréquence de signalement et non la fréquence d'apparition réelle.

Pour classer la fréquence des effets indésirables, les définitions suivantes ont été adoptées:

très fréquent ( $\geq 1/10$ )

fréquent ( $<1/10$ ,  $\geq 1/100$ )

occasionnel ( $<1/100$ ,  $\geq 1/1000$ )

rare ( $<1/1000$ ,  $\geq 1/10'000$ )

très rare ( $<1/10'000$ )

fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

#### *Infections et infestations parasitaires*

*Fréquent:* candidose cutanéomuqueuse.

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

*Rare:* leucopénie réversible (y compris neutropénie sévère) et thrombocytopénie.

*Très rare:* agranulocytose réversible et anémie hémolytique. Allongement du temps de saignement et du temps de prothrombine (valeur Quick) (voir «Mises en garde et précautions» et «Interactions»).

#### *Rapports expérimentaux (Post-Marketing Reports)*

*Rare:* thrombocytose.

#### *Affections du système immunitaire*

*Très rare:*

œdème de Quincke, réaction anaphylactique, syndrome proche de la maladie du sérum, angéite.

Le choc anaphylactique nécessite une injection immédiate d'adrénaline (voir «Mises en garde et précautions»).

#### *Données obtenues à partir d'études cliniques*

*Fréquent:* éosinophilie réversible (réaction d'hypersensibilité).

#### *Rapports expérimentaux (Post-Marketing Reports)*

*Très rare:* réactions anaphylactiques (associées à des symptômes tels qu'urticaire, érythème prurigineux, œdème de Quincke; douleurs abdominales, vomissements et autres signes abdominaux; dyspnée associée à des bronchospasmes ou à un œdème laryngé; symptômes circulatoires tels que

chute de tension pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique). Une réaction d'Herxheimer est possible lors du traitement de la fièvre typhoïde, de la syphilis ou de la leptospirose. L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité impose un arrêt immédiat du traitement (voir aussi «Affections de la peau et du tissu sous-cutané»).

### *Affections du système nerveux*

*Occasionnel*: sensation de vertige, céphalées.

*Très rare*: hyperactivité réversible, méningite aseptique, convulsions cloniques. Ces dernières risquent d'apparaître chez les patients dont la fonction rénale est réduite ou chez les patients traités par des doses élevées.

### *Rapports expérimentaux (Post-Marketing Reports)*

*Très rare*: excitation, anxiété, insomnie, confusion, modifications du comportement, torpeur, dysesthésie.

### *Affections cardiaques*

*Fréquence inconnue*: syndrome de Kounis (voir «Mises en garde et précautions»).

### *Affections gastro-intestinales*

*Très fréquent*: diarrhées.

*Fréquent*: nausées, vomissements.

A doses orales plus élevées, les nausées sont plus fréquentes. En cas d'apparition de réactions gastro-intestinales, celles-ci peuvent être réduites par la prise de Co-Amoxicilline Devatis au début d'un repas.

*Occasionnel*: dyspepsie, inappétence, pression gastrique, flatulence.

*Rare*: glossite, stomatite.

*Très rare*:

Colite provoquée par des antibiotiques (y compris colite pseudomembraneuse et colite hémorragique) (voir «Mises en garde et précautions»).

Rapports faisant état d'une coloration superficielle des dents chez des enfants, après l'usage de la suspension. Une bonne hygiène bucco-dentaire permettrait d'éviter l'apparition d'une coloration dentaire, car celle-ci peut habituellement être éliminée par le nettoyage des dents.

Langue pilleuse noire (seulement après utilisation des formes orales).

Une étude de cohorte portant sur 576 enfants de neuf ans a révélé que l'administration d'amoxicilline entre 0 et 9 mois augmente significativement le risque d'une fluorose au niveau des incisives maxillaires définitives. La fluorose peut se manifester sous forme de rayures blanches, d'une coloration gênante sur le plan cosmétique, de stries dans l'émail dentaire, voire même de déformations dentaires.

*Fréquence inconnue*: syndrome d'entéocolite induite par les médicaments (SEIM) (voir «Mises en garde et précautions»).

*Données obtenues à partir d'études cliniques*

*Très fréquent:* selles molles.

*Fréquent:* douleurs abdominales.

*Affections hépatobiliaires*

*Occasionnel:*

Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été observée chez les patients traités par amoxicilline/acide clavulanique.

Élévation transitoire des lactate-déshydrogénases et des phosphatases alcalines.

*Rare:* hépatite et ictère cholestatique.

Le risque semble légèrement accru lors d'un traitement prolongé, à un âge  $\geq 65$  ans et chez les hommes. Chez l'enfant, de tels effets secondaires ont été signalés de manière extrêmement rare. Ils surviennent avec une incidence env. 5 fois plus élevée sous amoxicilline/acide clavulanique que sous amoxicilline seule.

Les signes et les symptômes apparaissent généralement au cours du traitement ou peu de temps après celui-ci, mais peuvent aussi, dans des cas isolés, s'observer seulement plusieurs semaines après son arrêt; ils sont en général réversibles. Les événements au niveau hépatique peuvent être très sérieux et même, dans des cas rarissimes, se terminer par un décès. Toutefois, ces cas sont apparus presque exclusivement chez des patients souffrant de maladies de fond sévères ou lors de l'administration concomitante de médicaments connus pour leur potentiel d'effets secondaires au niveau hépatique.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

*Occasionnel:* éruptions cutanées (sous forme d'exanthèmes maculopapuleux ou morbilliformes) et rougeurs cutanées, prurit, urticaire.

*Rare:* érythème polymorphe.

*Très rare:* syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse toxique, dermatite bulleuse exfoliative, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG) et exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

A l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité sous forme de dermatite, il faut arrêter le traitement (voir aussi «Mises en garde et précautions»).

*Affections du rein et des voies urinaires*

*Très rare:* néphrite interstitielle, cristallurie.

Troubles de la fonction rénale avec élévation de l'azotémie et de la créatinémie sérique.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### Surdosage

En cas de surdosage, des symptômes gastro-intestinaux et des troubles du bilan hydroélectrolytique risquent d'apparaître. Ils peuvent être traités de manière symptomatique au moyen du charbon activé et d'un apport liquidien.

Co-Amoxicilline Devatis peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Un surdosage massif d'amoxicilline entraîne, surtout après administration parentérale, des taux très élevés dans les urines.

Sous traitement par l'amoxicilline, on a signalé une cristallurie associée à une insuffisance rénale aiguë (voir «Mises en garde et précautions»).

### Propriétés/Effets

*Code ATC*

J01CR02

#### *Mécanisme d'action*

Co-Amoxicilline Devatis est un antibiotique bactéricide. L'amoxicilline est une amino-pénicilline semi-synthétique du groupe des antibiotiques  $\beta$ -lactames, douée d'une activité bactéricide sur les germes Gram positif et Gram négatif. L'action bactéricide de l'amoxicilline repose sur une inhibition de la synthèse bactérienne des parois cellulaires relevant d'un blocage des transpeptidases. L'amoxicilline est stable en milieu acide, mais sensible aux pénicillinases.

L'acide clavulanique est un  $\beta$ -lactame qui déploie une action antibactérienne minime sur certaines souches bactériennes. Le principal effet de l'acide clavulanique réside dans son activité d'inhibition enzymatique sur de nombreuses espèces de  $\beta$ -lactamases.

L'acide clavulanique possède une haute activité contre des  $\beta$ -lactamases cliniquement importantes dues à des plasmides, qui sont fréquemment responsables de la transmission de résistances aux antibiotiques. D'une façon générale, il est toutefois moins efficace contre les  $\beta$ -lactamases de type 1 chromosomiques.

Cette inhibition protège l'amoxicilline de sa destruction par des  $\beta$ -lactamases, lui permettant ainsi de déployer pleinement son activité antibiotique.

Grâce à l'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique, de nombreux germes, qui seraient résistants à l'amoxicilline du fait de leur production de  $\beta$ -lactamases, deviennent sensibles. Cet effet synergique est observé pour des concentrations d'acide clavulanique retrouvées dans l'organisme après administration parentérale ou orale.

#### *Pharmacodynamique*

*Spectre d'action:*

*Sensibilité in vitro des agents pathogènes*

La liste ci-dessous classe les germes en catégories, en fonction de leur sensibilité *in vitro* à Co-Amoxicilline Devatis.

\*L'efficacité clinique par rapport à l'amoxicilline/acide clavulanique a été démontrée dans des essais cliniques.

+Germes qui ne produisent pas de  $\beta$ -lactamases. Dans le cas où un isolat est sensible à l'amoxicilline, il peut être considéré comme sensible à l'amoxicilline/acide clavulanique.

### *Germes habituellement sensibles*

#### *Germes aérobies Gram positif*

- Bacillus anthracis
- Enterococcus faecalis
- Listeria monocytogenes
- Nocardia asteroides
- Streptococcus pneumoniae\*+
- Streptococcus pyogenes\*+
- Streptococcus agalactiae\*+
- Streptococcus viridans+
- Streptococcus spp. (autres streptocoques  $\beta$ -hémolysants)\*+
- Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)\*
- Staphylococcus saprophyticus (sensible à la méthicilline)
- Staphylocoques négatifs à la coagulase (sensible à la méthicilline)

#### *Germes aérobies Gram négatif*

- Bordetella pertussis
- Haemophilus influenzae\*
- Haemophilus parainfluenzae
- Helicobacter pylori
- Moraxella catarrhalis\*
- Neisseria gonorrhoeae
- Pasteurella multocida
- Vibrio cholerae

#### *Autres*

- Borrelia burgdorferi
- Leptospira icterohaemorrhagiae
- Treponema pallidum

#### *Germes anaérobies Gram positif*

- Clostridium spp.
- Peptococcus niger

- *Peptostreptococcus magnus*
- *Peptostreptococcus micros*
- *Peptostreptococcus* spp.

### *Germes anaérobies Gram négatif*

- *Bacteroides fragilis*
- *Bacteroides* spp.
- *Capnocytophaga* spp.
- *Eikenella corrodens*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Fusobacterium* spp.
- *Porphyromonas* spp.
- *Prevotella* spp.

*Germes chez lesquels une résistance acquise peut représenter un problème*

### *Germes aérobies Gram négatif*

- *Escherichia coli*\*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*\*
- *Klebsiella* spp.
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Proteus* spp.
- *Salmonella* spp.
- *Shigella* spp.

### *Germes aérobies Gram positif*

- *Corynebacterium* spp.
- *Enterococcus faecium*

### *Germes à résistance inhérente*

### *Germes aérobies Gram négatif*

- *Acinetobacter* spp.
- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter* spp.
- *Hafnia alvei*
- *Legionella pneumophila*
- *Morganella morganii*
- *Providencia* spp.
- *Pseudomonas* spp.

- *Serratia* spp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Yersinia enterocolitica*

### *Autres*

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia psittaci*
- *Chlamydia* spp.
- *Coxiella burnetii*
- *Mycoplasma* spp.

### *Efficacité clinique*

Absence de données.

### **Pharmacocinétique**

#### *Absorption*

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont bien absorbés au niveau intestinal. Pour assurer une absorption optimale, il est recommandé de prendre Co-Amoxicilline Devatis au début d'un repas. Les courbes d'absorption des deux composants sont semblables; les pics sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique sont atteints entre env. 1h et 1h30 après administration orale. Après la prise d'un comprimé à 375 mg (250/125), ils sont d'environ 5 mg/l (amoxicilline) et 3 mg/l (acide clavulanique). La quantité totale absorbée s'élève en règle générale à 80% pour l'amoxicilline et 70% pour l'acide clavulanique.

#### *Distribution*

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'env. 18% pour l'amoxicilline et d'env. 25% pour l'acide clavulanique. Le volume de distribution est de 22 litres pour l'amoxicilline et de 16 litres pour l'acide clavulanique.

Les taux sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique atteints après administration orale de Co-Amoxicilline Devatis étant élevés, une bonne pénétration dans les fluides corporels peut être escomptée.

Des concentrations thérapeutiques des deux principes actifs ont été retrouvés dans le tissu abdominal, la vésicule biliaire, les tissus cutanés, adipeux et musculaires et dans les fluides corporels suivants: liquide synovial, liquide péritonéal et liquide pleural, bile, expectorations, pus.

Les deux principes actifs franchissent la barrière placentaire; les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont démontré aucun effet défavorable; une expérience clinique limitée est disponible chez l'humain.



Les taux d'amoxicilline dans le lait maternel sont faibles. Des traces d'acide clavulanique y ont également été retrouvées. A l'exception d'un risque de réaction d'hypersensibilité, associé à cette élimination, aucun effet nocif pour le nourrisson n'est connu.

### *Métabolisme*

L'amoxicilline est métabolisée à raison de 10 à 25% en acide pénicilloïque inactif correspondant, celui-ci étant éliminé par voie rénale. L'acide clavulanique est transformé à raison de 35 à 60% en métabolites inactifs.

### *Élimination*

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont en majeure partie éliminés par voie rénale. Après administration orale, environ 60 à 70% de l'amoxicilline administrée et de 40 à 65% de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme active inchangée en l'espace de six heures dans les urines. En cas de fonction rénale intacte, les demi-vies d'élimination de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont d'environ 1h à 1h30.

### *Cinétique pour certains groupes de patients*

#### *Troubles de la fonction rénale*

L'insuffisance rénale entraîne un ralentissement de l'élimination des deux principes actifs; la posologie sera donc ajustée en conséquence. L'hémodialyse réduit considérablement les concentrations plasmatiques des deux principes actifs.

### **Données précliniques**

Ni chez le rat, ni chez la souris l'administration de l'amoxicilline associée au clavulanate (2:1) ou du clavulanate seul n'a produit un effet sur la génération F0 en ce qui concerne le comportement d'accouplement, la fécondité, la gestation (développement embryo-fœtal inclus) ou le travail. Qui plus est, aucun effet défavorable sur le développement embryonnaire et fœtal, ni aucune répercussion sur la viabilité, la croissance, le développement, le comportement ou la fonction reproductive de la progéniture F1 n'ont été constatés.

De nombreux tests de génotoxicité ont été menés *in vitro* et *in vivo* pour évaluer les effets du sel potassique d'acide clavulanique, seul et en association avec l'amoxicilline (dans le rapport 1:2 ou 1:4). Ces tests ont permis d'évaluer des paramètres très différents. Les résultats obtenus permettent de conclure que l'administration d'amoxicilline ou d'acide clavulanique ne fait courir aucun risque de génotoxicité.

### **Remarques particulières**

#### *Incompatibilités*

Aucune connue

### *Influence sur les méthodes de diagnostic*

Les résultats du dosage de l'estriol chez les femmes enceintes peuvent être faussés.

Comme la concentration urinaire d'amoxicilline est élevée, le dosage du glucose par des méthodes chimiques (solution de Benedict ou de Fehling et Clinitest) peut être influencé (résultats faussement positifs). Il est donc recommandé de doser le glucose par des méthodes enzymatiques (glucose-oxydase) (Dextrostix, Diastix ou Clinistix).

Le test de Coombs direct peut fournir un résultat positif, sans toutefois qu'une hémolyse ne survienne.

Lors d'une chromatographie des acides aminés dans les urines, l'amoxicilline ou ses produits de dégradation peuvent provoquer une réaction positive à la ninhydrine.

Des interférences sont possibles lors des dosages urinaires et sériques des protéines totales par des réactions colorimétriques (réaction d'Ehrlich à la ninhydrine).

Une réaction colorée faussement positive est possible lors des mesures de la glycosurie.

Lors de la détermination du taux sérique d'acide urique par la méthode au chélate de cuivre, les résultats peuvent être faussement augmentés. Par contre, l'amoxicilline n'affecte pas le dosage de l'acide urique par le phosphotungstène et l'uricase.

### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

### *Conservation de la poudre*

Conserver ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité dans l'emballage original.

### *Conservation de la suspension préparée*

La suspension prête à l'emploi doit être conservée dans le réfrigérateur (2-8 °C) et peut être utilisée pendant 7 jours.

### *Remarques particulières concernant le stockage*

Conserver hors de portée des enfants.

### *Remarques concernant la manipulation*

#### *Préparation des suspensions:*

Les suspensions sont habituellement préparées par le pharmacien.

#### *Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg/5 ml (250/62.5) suspension:*

Agiter le flacon de poudre.

Le remplir avec précaution (en deux fois) avec de l'eau du robinet jusqu'au marquage (85 ml de l'eau pour 100 ml de suspension). Bien agiter le flacon et le laisser brièvement reposer. Si nécessaire, ajoutez de l'eau jusqu'au marquage. On obtient 100 ml de suspension prête à l'emploi.

| <b>Co-Amoxicilline Devatis suspension</b> |                                                | <b>Quantité d'eau du robinet nécessaire</b> | <b>Marquage</b>                |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Concentration</b>                      | <b>Quantité de suspension prête à l'emploi</b> |                                             |                                |
| 250/62.5 mg/5 ml                          | 100 ml                                         | 85 ml                                       | Ligne de gravure dans le verre |

Agiter le flacon avant chaque utilisation.

½ seringue doseuse à 2,5 ml = 156,25 mg de principes actifs (125 mg d'amoxicilline, 31,25 mg d'acide clavulanique). 1 seringue doseuse à 5 ml = 312,5 mg de principes actifs (250 mg d'amoxicilline, 62,5 mg d'acide clavulanique).

*Co-Amoxicilline Devatis 457 mg/5 ml (400/57) suspension:*

Agiter le flacon de poudre.

Le remplir avec précaution (en deux fois) avec de l'eau du robinet jusqu'au marquage (32 ml de l'eau pour 35 ml de suspension, 62 ml de l'eau pour 70 ml de suspension ou 122 ml de l'eau pour 140 ml de suspension). Bien agiter le flacon et le laisser brièvement reposer. Si nécessaire, ajoutez de l'eau jusqu'au marquage. On obtient 35, 70 ou 140 ml de suspension prête à l'emploi.

| <b>Co-Amoxicilline Devatis suspension</b> |                                                | <b>Quantité d'eau du robinet nécessaire</b> | <b>Marquage</b>                |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Concentration</b>                      | <b>Quantité de suspension prête à l'emploi</b> |                                             |                                |
| 400/57 mg/5 ml                            | 35 ml                                          | 32 ml                                       | Ligne blanche                  |
| 400/57 mg/5 ml                            | 70 ml                                          | 62 ml                                       | Ligne de gravure dans le verre |
| 400/57 mg/5 ml                            | 140 ml                                         | 122 ml                                      | Ligne blanche                  |

Agiter le flacon avant chaque utilisation.

½ seringue doseuse à 2,5 ml = 228,5 mg de principes actifs (200 mg d'amoxicilline, 28,5 mg d'acide clavulanique). 1 seringue doseuse à 5 ml = 457 mg de principes actifs (400 mg d'amoxicilline, 57 mg d'acide clavulanique).

*Prélèvement de la suspension reconstituée à l'aide de la seringue doseuse*

Agiter le flacon avant chaque emploi. Insérer l'adaptateur joint à l'emballage dans le col du flacon.

L'adaptateur relie la seringue doseuse au flacon et doit rester dans celui-ci. Enfoncer fermement la seringue doseuse dans l'ouverture de l'adaptateur. Le piston doit se trouver tout en bas dans la seringue. Retourner prudemment le flacon avec la seringue doseuse. Tirer lentement le piston vers le bas jusqu'à la marque qui correspond à la dose prescrite en millilitres (ml). En cas de bulles dans la

suspension prélevée, repousser le piston dans la seringue et recommencer l'opération lentement. Remettre le flacon dans sa position normale et retirer la seringue doseuse de l'adaptateur.

### *Administration de la suspension reconstituée à l'aide de la seringue doseuse*

La suspension peut être avalée directement de la seringue doseuse ou être versée dans une cuillère. Lors de l'administration directement dans la bouche, le patient doit se tenir assis et droit. Bien refermer le flacon avec l'adaptateur après usage. Après utilisation, rincer la seringue doseuse en la remplissant et en la vidant plusieurs fois d'eau claire.

### **Numéro d'autorisation**

Co-Amoxicilline Devatis 312.5 mg: 67384 (Swissmedic)

Co-Amoxicilline Devatis 457 mg: 67383 (Swissmedic)

### **Présentation**

Suspension à 312.5 mg: 100 ml (avec une seringue doseuse de 5 ml, graduée en 0,5 ml) (A)

Suspension à 457 mg: 35, 70 et 140 ml (avec une seringue doseuse de 5 ml, graduée en 0,5 ml) (A)

### **Titulaire de l'autorisation**

Devatis AG, 6330 Cham.

### **Mise à jour de l'information**

Juillet 2024.