

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Delamoxyle 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 g d'amoxicilline sous forme d'amoxicilline sodique.

Excipient à effet notoire

Sodium 63 mg (2,74 mmol) par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Flacons contenant une poudre stérile de couleur blanche à blanc-cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- Infections O.R.L sévères (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères)
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique
- Pneumonie communautaire
- Cystite aiguë
- Pyélonéphrite aiguë
- Abscess dentaire sévère avec cellulite
- Infections articulaires sur prothèses
- Maladie de Lyme
- Méningite bactérienne
- Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées ci-dessus.

Delamoxyle est aussi indiqué dans le traitement et la prophylaxie de l'endocardite.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

- Les pathogènes suspectés 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.

La durée du traitement dépendra du type d'infection et de la réponse du patient au traitement et doit généralement être la plus courte possible. Certaines infections imposent un traitement prolongé (voir rubrique 4.4 sur le traitement prolongé).

Adultes et enfants > 40 kg

| Indication* | Dose* |
|--|--|
| Infections O.R.L sévères (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères) | 750 mg à 2 g toutes les 8 heures, ou 2 g toutes les 12 heures, au maximum 12 g/jour |
| Exacerbations aiguës de bronchite chronique | |
| Pneumonie communautaire | |
| Cystite aiguë | |
| Pyélonéphrite aiguë | |
| Abcès dentaire sévère avec cellulite | |
| Infections articulaires sur prothèses | 750 mg à 2 g toutes les 8 heures, ou 2 g toutes les 12 heures, au maximum 12 g/ jour |
| Prophylaxie de l'endocardite | Une dose unique de 2 g 30 à 60 minutes avant l'intervention |
| Traitement de l'endocardite | 1 g à 2 g toutes les 4 à 6 heures, au maximum 12 g/jour |
| Méningite bactérienne | 1 g à 2 g toutes les 4 à 6 heures, au maximum 12 g/jour |
| Maladie de Lyme (voir rubrique 4.4) | Phase tardive (atteinte systémique) : 2 g toutes les 8 heures |
| Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées en rubrique 4.1 | 1 g à 2 g toutes les 4, 6 ou 8 heures, au maximum 12 g/jour |

* Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques officielles pour chaque indication.

Voie intramusculaire :

Dose maximale par jour : 4 g/jour,
Dose maximale par prise : 1 g.

Enfants < 40 kg

| Nourrissons > 3 mois et enfants < 40 kg Indication* | Dose* |
|--|--|
| Infections O.R.L sévères (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères) | 20 à 200 mg/kg/jour administrés en 2 à 4 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| Pneumonie communautaire | |
| Cystite aiguë | |
| Pyélonéphrite aiguë | |
| Abcès dentaire sévère avec cellulite | |
| Prophylaxie de l'endocardite | 50 mg/kg en une dose unique 30 à 60 minutes avant l'intervention |
| Traitement de l'endocardite | 200 mg/kg/jour en 3 à 4 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| Méningite bactérienne | 100 à 200 mg/kg/jour en 3 à 4 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| Maladie de Lyme (voir rubrique 4.4) | Phase précoce : 25 à 50 mg/kg/jour en trois prises pendant 10 jours (10 à 21 jours) Phase tardive (atteinte systémique) : 50 mg/kg/jour en trois prises |
| Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées en rubrique 4.1 | 50 à 150 mg/kg/jour administré en 3 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| * Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques officielles pour chaque indication. | |

| Nouveau-nés ≥ 4 kg et nourrissons de moins de 3 mois Indication* | Dose* |
|---|--|
| Pour la plupart des infections | Dose quotidienne usuelle de 20 à 150 mg/kg/jour administrée en 3 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| Traitement de l'endocardite | 150 mg/kg/jour administrés en trois doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| Méningite bactérienne | 150 mg/kg/jour administrés en trois prises |
| Maladie de Lyme (voir rubrique 4.4) | Phase précoce : 25 à 50 mg/kg/jour en 3 prises pendant 10 jours (10 à 21 jours) Phase tardive (atteinte systémique) : 50 mg/kg/jour en trois prises |
| Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées en rubrique | Dose quotidienne usuelle de 50 à 150 mg/kg/jour administrée en 3 doses égales n'excédant pas 25 |

| | |
|--|--|
| Nouveau-nés ≥ 4 kg et nourrissons de moins de 3 mois Indication* | Dose* |
| 4.1 | mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| * Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques officielles pour chaque indication. | |

| | |
|--|--|
| Nouveau-nés prématurés < 4 kg Indication* | Dose* |
| Pour la plupart des infections | Dose quotidienne usuelle de 20 à 100 mg/kg/jour administrée en 2 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| Traitement de l'endocardite | 100 mg/kg/jour administrés en deux prises |
| Méningite bactérienne | 100 mg/kg/jour administrés en deux prises |
| Maladie de Lyme (voir rubrique 4.4) | Phase précoce : 25 à 50 mg/kg/jour en deux prises pendant 10 jours (10 à 21 jours) Phase tardive (atteinte systémique) : 50 mg/kg/jour en deux prises |
| Bactériémie associée, ou suspectée d'être associée à l'une des infections listées en rubrique 4.1 | Dose quotidienne usuelle de 50 à 100 mg/kg/jour administrée en 2 doses égales n'excédant pas 25 mg/kg ou perfusions jusqu'à 50 mg/kg par perfusion |
| * Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques officielles pour chaque indication. | |

Voie intramusculaire :

Posologie maximale par jour : 120 mg/kg/jour en 2 à 6 doses égales.

Patients âgés

Pas d'adaptation nécessaire ; même posologie que pour l'adulte.

Patients insuffisants rénaux

| DFG (ml/min) | Adultes et enfants ≥ 40 kg | | Enfants <40 kg | |
|-----------------------|---|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Voie intraveineuse | Voie intramusculaire | Voie intraveineuse | Voie intramusculaire |
| supérieur à 30 | Aucune adaptation | Aucune adaptation | Aucune adaptation | Aucune adaptation |
| 10 à 30 | 1 g immédiatement, puis 500 mg à 1 g deux fois par jour | 500 mg toutes les 12 heures | 25 mg/kg deux fois par jour | 15 mg/kg toutes les 12 heures |
| inférieur à 10 | 1 g immédiatement, puis 500 mg/jour | 500 mg/jour en une seule prise | 25 mg/kg/jour en une seule prise | 15 mg/kg/jour en une seule prise |

Patients sous hémodialyse et dialyse péritonéale

L'amoxicilline peut être éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.

| | Hémodialyse | | Dialyse péritonéale | |
|---|--|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Voie intraveineuse | Voie intramusculaire | Voie intraveineuse | Voie intramusculaire |
| Adultes et enfants \geq 40 kg | 1 g en fin de dialyse, puis 500 mg toutes les 24 heures | 500 mg en cours de dialyse, 500 mg en fin de dialyse, puis 500 mg toutes les 24 heures | 1 g immédiatement, puis 500 mg/jour | 500 mg/jour en une seule fois |
| Enfants < 40 kg | 25 mg/kg immédiatement et 12,5 mg/kg en fin de dialyse, puis 25 mg/kg/jour | 15 mg/kg pendant et en fin de dialyse, puis 15 mg/kg toutes les 24 heures | 25 mg/kg/jour en une seule prise | 15 mg/kg/jour en une seule prise |

Mode d'administration

La voie d'administration standard recommandée est l'injection intraveineuse ou la perfusion intraveineuse. L'administration intramusculaire ne doit être envisagée que lorsque la voie intraveineuse est impossible ou moins indiquée pour le patient.

Intraveineuse

Delamoxyle peut être administré soit par injection intraveineuse lente pendant 3 à 4 minutes directement dans une veine, soit par un goutte-à-goutte, soit en perfusion pendant 20 à 30 minutes.

Intramusculaire

La dose unique maximale est de 1 g chez les adultes et chez les enfants \geq 40 kg.

Ne pas injecter plus de 60 mg/kg en une fois chez les enfants < 40 kg.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex. anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par ex. céphalosporine, carbapénème ou monobactame).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Avant de débuter un traitement par amoxicilline, 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 graves et parfois fatales (y compris anaphylaxie et réactions cutanées sévères) 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 amoxicilline et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté.

Micro-organismes non sensibles

L'amoxicilline n'est pas adaptée au traitement de certains types d'infections sauf si le pathogène est déjà documenté et connu comme étant sensible à l'amoxicilline, ou s'il y a une très grande probabilité que le

pathogène y soit sensible (voir rubrique 5.1). Ceci concerne en particulier le traitement de patients ayant des infections urinaires et des infections sévères de l'oreille, du nez et de la gorge.

Convulsions

Des convulsions peuvent apparaître chez les patients en insuffisance rénale ou recevant des doses élevées ou chez les patients présentant des facteurs de prédisposition (par ex. antécédents de convulsions, épilepsie traitée, troubles méningés (voir rubrique 4.8)).

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, la dose doit être adaptée selon le degré d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées

L'apparition en début de traitement d'un érythème généralisé fébrile, associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) (voir rubrique 4.8). Cette réaction impose l'arrêt de l'amoxicilline et contre-indique toute administration ultérieure de ce médicament.

L'amoxicilline 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.

Réaction de Jarisch-Herxheimer

Des réactions de Jarisch-Herxheimer ont été observées après traitement de la maladie de Lyme par amoxicilline (voir rubrique 4.8). Il s'agit d'une conséquence directe de l'activité bactéricide de l'amoxicilline sur la bactérie responsable de la maladie de Lyme, le spirochète *Borrelia burgdorferi*. Les patients devront être rassurés sur le fait qu'il s'agit d'une conséquence fréquente et en général spontanément résolutive du traitement antibiotique de la maladie de Lyme.

Prolifération de micro-organismes non-sensibles

Une utilisation prolongée peut entraîner occasionnellement la prolifération d'organismes non-sensibles.

Des colites associées aux antibiotiques, ont été rapportées avec presque tous les agents antibactériens : leur sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant des diarrhées pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée à un antibiotique, la prise d'amoxicilline 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.

Traitement prolongé

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénales, hépatique et hématopoïétique. Une élévation des enzymes hépatiques et des modifications dans la numération sanguine ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Anticoagulants

De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline. 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).

Cristallurie

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 de l'amoxicilline. Chez des patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Interférence avec les tests diagnostics

Des taux élevés d'amoxicilline dans le sérum et les urines sont susceptibles d'affecter certains tests de laboratoire. En raison des concentrations élevées d'amoxicilline dans les urines, des résultats faussement positifs sont fréquents avec les méthodes chimiques.

Lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines pendant un traitement par l'amoxicilline, la méthode enzymatique avec la glucose oxydase doit être utilisée.

La présence d'amoxicilline peut fausser les résultats des dosages d'œstriol chez la femme enceinte.

Informations importantes sur les excipients

1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion

Ce médicament contient 63 mg (2,74 mmol) de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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

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.

Allopurinol

L'administration concomitante d'allopurinol lors d'un traitement avec de l'amoxicilline peut augmenter la probabilité de réactions cutanées allergiques.

Tétracyclines

Les tétracyclines et d'autres médicaments bactériostatiques peuvent interférer avec les effets bactéricides de l'amoxicilline.

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont souvent administrés de façon concomitante 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 dans la littérature chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une co-administration est nécessaire, le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline doit être étroitement surveillé. 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Les données limitées sur l'utilisation de l'amoxicilline chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. L'amoxicilline peut être utilisée chez la femme enceinte si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels associés au traitement.

Allaitement

L'amoxicilline est excrétée dans le lait maternel en petites quantités avec un risque possible de sensibilisation. 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'amoxicilline ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

Fertilité

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

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

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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 éruptions cutanées.

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

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

| <u>Infections et infestations</u> | |
|---|--|
| Très rare | Candidose cutanéomuqueuse |
| <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> | |
| Très rare | Leucopénie réversible (y compris agranulocytose ou neutropénie sévère), anémie hémolytique et thrombocytopénie réversibles. Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick (voir rubrique 4.4). |
| <u>Affections du système immunitaire</u> | |

| | |
|--|---|
| Très rare | Des réactions allergiques sévères, incluant œdème de Quincke, anaphylaxie, maladie sérique et vascularite d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4). |
| Fréquence indéterminée | Réaction de Jarisch-Herxheimer (voir rubrique 4.4) |
| <u>Affections du système nerveux</u> | |
| Très rare | Hyperkinésie, vertiges, méningite aseptique, convulsions (voir rubrique 4.4). |
| <u>Affections gastro-intestinales</u> | |
| <i>Données d'études cliniques</i> | |
| *Fréquent | Diarrhées et nausées |
| *Peu fréquent | Vomissements |
| <i>Données post-commercialisation</i> | |
| Très rare | Colite associée aux antibiotiques (incluant colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique, voir rubrique 4.4). |
| <u>Affections hépatobiliaires</u> | |
| Très rare | Hépatite et ictère cholestatique. Augmentation modérée des ASAT et/ou des ALAT. |
| <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> | |
| <i>Données d'études cliniques</i> | |
| *Fréquent | Eruption cutanée |
| *Peu fréquent | Urticaire et prurit |
| <i>Données post-commercialisation</i> | |
| Très rare | Réactions cutanées telles qu'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse et exfoliative, pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) et syndrome DRESS (réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) (voir rubrique 4.4). |
| <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> | |
| Très rare | Néphrite interstitielle Cristallurie (voir rubriques 4.4 et 4.9 Surdosage) |
| * La fréquence des ces EI a été déterminée d'après les données des études cliniques portant sur un total d'environ 6 000 patients adultes et pédiatriques sous amoxicilline. | |

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 indiqué :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link pour le formulaire :
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Signes et symptômes de surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements et diarrhée) et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Des cas de cristallurie à l'amoxicilline, conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés. Des convulsions peuvent survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale ou ceux recevant des doses élevées (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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 peut être éliminée de la circulation sanguine par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : pénicillines à large spectre; code ATC : J01CA04.

Mécanisme d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique de la famille des bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines de liaison aux pénicillines 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 une fragilisation de la paroi cellulaire, souvent suivie 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.

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 sont :

- L'inactivation par les bêta-lactamases bactériennes
- La 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 ou favoriser une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

Concentrations critiques

Concentrations critiques pour l'amoxicilline établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) version 5.0.

| Organisme | Valeur critique de sensibilité CMI (mg/L) | |
|---|---|-----------------------|
| | Sensible ≤ | Résistant > |
| Entérobactéries | 8 ¹ | 8 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | Remarque ² | Remarque ² |
| <i>Enterococcus</i> spp. ³ | 4 | 8 |
| Streptocoques des groupes A, B, C et G | Remarque ⁴ | Remarque ⁴ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Remarque ⁵ | Remarque ⁵ |
| Streptocoques du groupe <i>Viridans</i> | 0,5 | 2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 ⁶ | 2 ⁶ |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | Remarque ⁷ | Remarque ⁷ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 0,125 | 1 |
| Anaérobies à Gram positif sauf <i>Clostridium difficile</i> ⁸ | 4 | 8 |
| Anaérobies à Gram négatif ⁸ | 0,5 | 2 |
| <i>Helicobacter pylori</i> | 0,125 ⁹ | 0,125 ⁹ |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 1 | 1 |
| Concentrations critiques non liées à l'espèce ¹⁰ | 2 | 8 |

¹Les souches sauvages d'Entérobactéries sont classées comme sensibles aux aminopénicillines. Certains pays préfèrent classer les souches sauvages isolées d'*E. coli* et de *P. mirabilis* dans la catégorie intermédiaire. Dans ce cas-là, il convient d'utiliser la valeur critique CMI S ≤ 0,5 mg/L.

²La plupart des staphylocoques sont producteurs de pénicillinase, et sont résistants à l'amoxicilline. Les isolats résistants à la méticilline sont, à quelques exceptions près, résistants à tous les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

³La sensibilité à l'amoxicilline peut être déduite à partir de celle de l'ampicilline

⁴La sensibilité des streptocoques des groupes A, B, C et G aux pénicillines est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.

⁵Les valeurs critiques concernent uniquement des isolats non-méningés. Pour les isolats classés comme intermédiaire à l'ampicilline, éviter un traitement oral par l'amoxicilline. La sensibilité est déduite de la valeur de la CMI de l'ampicilline.

⁶Les valeurs critiques reposent sur l'administration intraveineuse. Les isolats bêta-lactamase-positifs doivent être reportés comme résistants.

⁷Les producteurs de bêta-lactamase doivent être reportés comme résistants.

⁸La sensibilité à l'amoxicilline est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.

⁹Les valeurs critiques reposent sur les valeurs des seuils épidémiologiques (ECOFF), qui font la distinction entre les isolats de souches sauvages et les isolats ayant une sensibilité diminuée.

¹⁰Les valeurs critiques non liées à l'espèce reposent sur des doses d'au moins 0,5 g administré 3 à 4 fois par jour (1,5 à 2 g/jour).

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

| Sensibilité <i>in vitro</i> des micro-organismes à l'amoxicilline |
|---|
| <u>Espèces habituellement sensibles</u> |
| <u>Aérobies à Gram positif</u> : |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| Streptocoque β-hémolytique (Groupe A, B, C et G) |
| <i>Listeria monocytogenes</i> |

| |
|--|
| <u>Espèces inconstamment sensibles</u> |
| (résistance acquise > 10%) |
| <u>Aérobies à Gram négatif :</u> |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Helicobacter pylori</i> |
| <i>Proteus mirabilis</i> |
| <i>Salmonella typhi</i> |
| <i>Salmonella paratyphi</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> |
| <u>Aérobies à Gram positif :</u> |
| Staphylocoques à coagulase négative |
| <i>Staphylococcus aureus</i> † |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| Streptocoques du groupe <i>Viridans</i> |
| <u>Anaérobies à Gram positif :</u> |
| <i>Clostridium</i> spp. |
| <u>Anaérobies à Gram négatif :</u> |
| <i>Fusobacterium</i> spp. |
| <u>Autre :</u> |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> |
| <u>Espèces naturellement résistantes ‡</u> |
| <u>Aérobies à Gram positif :</u> |
| <i>Enterococcus faecium</i> † |
| <u>Aérobies à Gram négatif :</u> |
| <i>Acinetobacter</i> spp. |
| <i>Enterobacter</i> spp. |
| <i>Klebsiella</i> spp. |
| <i>Pseudomonas</i> spp. |
| <u>Anaérobies à Gram négatif :</u> |
| <i>Bacteroides</i> spp. (de nombreuses souches de <i>Bacteroides fragilis</i> sont résistantes). |
| <u>Autres :</u> |
| <i>Chlamydia</i> spp. |
| <i>Mycoplasma</i> spp. |
| <i>Legionella</i> spp. |
| † Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance ‡ Presque tous les <i>S. aureus</i> sont résistants à l'amoxicilline en raison de leur production de pénicillinase. De plus, toutes les souches méticilline-résistantes sont résistantes à l'amoxicilline. |

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les résultats pharmacocinétiques des études dans lesquelles l'amoxicilline était administrée à des groupes de volontaires sains par injection intraveineuse en bolus sont présentés ci-dessous.

| Paramètres pharmacocinétiques moyens | | | | |
|---|------------------------------|-----------|---------------|-----------------------------------|
| <i>Injection intraveineuse en bolus</i> | | | | |
| Dose administrée | Pic de conc. sérique (µg/ml) | T 1/2 (h) | ASC (µg.h/ml) | Récupération urinaire (% 0 à 6 h) |
| | 500 mg | 32,2 | 1,07 | 25,5 |
| 1 000 mg | 105,4 | 0,9 | 76,3 | 77,4 |

Distribution

Environ 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines et le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg.

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline a été détectée 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. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel (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.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale

L'amoxicilline a une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/heure chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline est excrété sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration d'une dose unique de 250 mg ou 500 mg d'amoxicilline. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85 % pour l'amoxicilline sur une période de 24 heures.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline (voir rubrique 4.5).

Sexe

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

Âge

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

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'amoxicilline diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'amoxicilline 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, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'amoxicilline.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Delamoxyle ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins, des fluides protéiques tels que des hydrolysats de protéines ou des émulsions lipidiques par voie intraveineuse. Lorsqu'il est prescrit en association avec un aminoside, les antibiotiques ne doivent pas être mélangés dans la même seringue, poche de perfusion, set de transfert en raison d'une perte d'activité de l'aminoside dans ces conditions.

Les solutions de Delamoxyle ne doivent pas être mélangées avec des perfusions contenant du dextran ou du bicarbonate.

6.3 Durée de conservation

Poudre en flacons : 18 mois

Flacons après reconstitution (pour injection intraveineuse ou avant dilution pour perfusion), voir rubrique 6.6.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation après reconstitution de ce médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Delamoxyle 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion est conditionné dans un flacon en verre transparent de type III (Ph. Eur.) d'une contenance de 20 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle (type I Ph. Eur.) et un anneau d'invulnérabilité.

Boîtes de 1, 10 ou 30 flacon(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Administration par voie intraveineuse

| Flacon | Solvant (ml) |
|--------|--------------|
| 1 g | 20 |

L'eau pour préparations injectables est le solvant de reconstitution habituel.

Une coloration rose transitoire peut ou non se développer au cours de la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores ou jaune pâle. Toutes les solutions doivent être vigoureusement agitées avant injection.

Si l'amoxicilline à 1 g doit être administrée par injection directe, elle doit être administrée dans les 20 minutes qui suivent la reconstitution.

Préparation des perfusions intraveineuses et stabilité : Ajouter immédiatement la solution reconstituée de 1 g (comme décrit ci-dessus) à 100 ml de liquide de perfusion (par exemple en utilisant une petite poche ou un perfuseur à burette).

L'amoxicilline par voie intraveineuse peut être administrée dans différentes solutions pour injection intraveineuse. Des concentrations antibiotiques satisfaisantes sont préservées à 20°C dans les volumes recommandés des solutions pour perfusion suivantes :

| Solution pour injection intraveineuse | Période de stabilité à 20 °C |
|--|------------------------------|
| Eau pour préparation injectable Ph. Eur. | 6 h |
| Chlorure de sodium BP à 0,9% p/v | 4 h |
| Composé chlorure de sodium BPC 1959 (solution de Ringer) | 2 h |
| Composé lactate de sodium BP (solution de Ringer Lactate : solution de Hartmann) | 30 min |
| Injection de dextrose BP à 5% | 20 min |
| Chlorure de sodium à 0,18% p/v plus dextrose BP à 4% | 30 min |

Si les solutions sont reconstituées et maintenues à température ambiante, les perfusions doivent être terminées dans les délais indiqués.

Administration par voie intramusculaire

| Flacon | Solvant |
|--------|---|
| 1 g | 2,5 ml d'eau pour préparation injectable Ph. Eur. |

La dose unique maximale est de 1 g.

Toutes les solutions doivent être vigoureusement agitées avant l'injection et administrées immédiatement après la reconstitution.

Toute solution résiduelle d'antibiotique doit être éliminée.

Pour usage unique seulement.

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

Laboratoires DELBERT

49 rue Rouelle
75015 Paris
FRANCE

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

Delamoxyle 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion BE109417

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

Date de première autorisation : janvier 1978
Date de dernier renouvellement : 25/08/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/06/2021

Date d'approbation du texte : 01/2022