

ENHANCIN

EN COMPRIMÉS

(Amoxicilline et clavulanate de potassium comprimés USP)

COMPOSITION

ENHANCIN - Comprimés de 375 mg
Chaque comprimé pelliculé contient:
Amoxicilline USP équivalent à 250 mg d'amoxicilline anhydre
Potassium de clavulanate équivalent à 125 mg d'acide clavulanique

ENHANCIN - Comprimés de 625 mg
Chaque comprimé pelliculé contient:
Amoxicilline USP équivalent à 500 mg d'amoxicilline anhydre
Potassium de clavulanate équivalent à 125 mg d'acide clavulanique

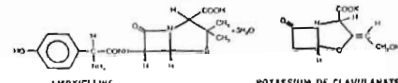
ENHANCIN - Comprimés de 1 g
Chaque comprimé pelliculé contient:
Amoxicilline USP équivalent à 875 mg d'amoxicilline anhydre
Potassium de clavulanate équivalent à 125 mg d'acide clavulanique

DESCRIPTION

ENHANCIN est une combinaison orale antibactérienne se composant d'amoxicilline antibiotique semi-synthétique et de clavulanate de potassium inhibiteur des bêta-lactamases offrant une activité antibactérienne à large spectre contre les bêta-lactamases produisant les bactéries.

La formule chimique de l'amoxicilline est la suivante: (6R)-6- α -D-(4-hydroxyphényl)-glycylamino-3-trihydroxy-2-imidazo[5,1-b]imidazole-2-carboxylic acid. Son poids moléculaire est de 419,5.

La formule chimique du potassium de clavulanate est la suivante: potassium(2Z)-2-(2R,5R)-2-(4-hydroxyphényl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate. Sa formule empirique est $C_{14}H_{17}NO_6K$ et son poids moléculaire est de 237,3.



AMOXICILLINE

POTASSIUM DE CLAVULANATE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'amoxicilline agit par inhibition de la biosynthèse du mucopeptide de la paroi cellulaire bactérienne. C'est un bactéricide contre de nombreux organismes à gram-positif et à gram-négatif. Bien qu'étant sensible à la dégradation par les bêta-lactamases, son spectre ne comprend pas les bêta-lactamases produisant les bactéries. L'acide clavulanate neutralise une gamme importante de bêta-lactamases bactériennes et protège l'amoxicilline de toute dégradation produite par les enzymes du bêta-lactamase et prolonge, de manière efficace, le spectre antibactérien de l'amoxicilline pour permettre d'inclure de nombreux bêta-lactamases produisant les souches de bactérie.

Spectre antibactérien

Les microbes pathogènes suivants ont présenté une sensibilité à la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate:

Gram-positif

Actinobactéries: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*, *Strept. viridans*, *Staphylococcus aureus*, *coagulase négative de staphylococcus* (*Staph. epidermidis* * y compris), *Corynebacterium spp.*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

Andréobactéries: *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gram-négatif*

Andréobactéries

Andréobactéries: *H. influenzae*, *E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Moraxella parvulus*, *Brucella spp.*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

Andréobactéries: Bactéries spp. (*B. fragilis* y compris), *Fusobacterium spp.* * y compris les bêta-lactamases produisant les souches

Pharmacocinétique

Après l'administration orale, l'amoxicilline et le potassium de clavulanate sont tous deux bien absorbés et stables en présence d'acide gastrique. Les aliments n'affectent pas l'absorption de l'amoxicilline et le produit de cette combinaison peut être pris sans tenir compte des repas. Cependant, l'administration au début d'un repas améliore l'absorption de clavulanate et minimise la possibilité d'intolérance gastro-intestinale. La bio-disponibilité orale de l'amoxicilline et du potassium de clavulanate sont d'environ 90% et 75%, respectivement.

Le clavulanate de potassium a environ la même demi-vie d'élimination plasmatique (1 heure) que l'amoxicilline (1,3 heures).

L'amoxicilline ainsi que l'acide clavulanique sont largement répandus dans la majorité des tissus ainsi que dans les sécrétions lesquelles comprennent le fluide céphalique, le liquide contenu dans une ampoule, les urines, le fluide pleural, le fluide dans l'oreille moyenne, les muqueuses intestinales, les fèces, la vessie biliaire, les poumons, les fèces de l'appareil reproducteur chez la femme et la bile. La pénétration dans le CSF à travers les méninges non-inflammées et les sécrétions pulmonaires des bronches est peu élevée. L'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent facilement le placenta et sont sécrétés dans le lait maternel sous forme de concentrations peu élevées.

L'amoxicilline est liée aux protéines de sérum jusqu'à concurrence de 17-20% alors que l'acide clavulanique est lié aux protéines de sérum jusqu'à concurrence de 20-30%. Environ 10% de la dose d'amoxicilline et moins de 50% de la dose de clavulanate sont métabolisés.

La combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate est principalement éliminée par voie urinaire sous forme inchangée (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire). Environ 50 à 70% d'amoxicilline et 25 à 40% d'acide clavulanique sont excrétés dans les urines, sous forme inchangée, au cours des 6 premières heures après leur administration.

Les paramètres pharmacocinétiques moyens* de l'amoxicilline et du potassium de clavulanate apparaissant dans le tableau ci-dessous:

Dose** et régime	A.M.C. (250 mg)	Potassium de clavulanate (125 mg)	A.M.C. (250 mg) (s.d)	Potassium de clavulanate (125 mg) (s.d)
250/125 mg q 8h	26.7 ± 4.56	12.6 ± 3.25	3.3 ± 1.12	1.5 ± 0.70
500/125 mg q 12h	33.4 ± 6.76	8.6 ± 1.95	6.5 ± 1.41	1.8 ± 0.61
500/125 mg q 8h	53.4 ± 8.87	15.7 ± 3.86	7.2 ± 2.26	2.4 ± 0.83
875/125 mg q 12h	53.5 ± 12.31	10.2 ± 3.04	11.2 ± 0.92	2.2 ± 0.99

* Valeurs moyennes de 14 volontaires normaux (N=15 pour le potassium de clavulanate dans des régimes à doses faibles). Concentrations de pic se produisent environ 1,5 heures après la dose.

** Administrée au début d'un repas léger

INDICATIONS*

Les comprimés d'ENHANCIN sont indiqués pour le traitement des infections suivantes lesquelles sont causées par des microbes pathogènes sensibles:

- Infections de l'appareil respiratoire supérieur (comprendant l'otite-moyenne) par ex. sinusite, otite moyenne, amygdalite
- Infections de l'appareil respiratoire inférieur (par ex. broncho-pneumonie et pneumonie lobaire, bronchite aiguë et chronique)
- Infections génito-urinaires (par ex. cystite, urérite, pyélonéphite)
- Infections de la peau et des tissus mous (par ex. furoncles, abcès, cellulite, blessures infectées)
- Infections dentaires (par ex. abcès alvéolo-dentaire)
- Autres infections (par ex. avortement septique, état septique puerpéral, septicémie intra-abdominale)

POLOGIE & MODE D'ADMINISTRATION**

Le dose normale pour un adulte est de 1 comprimé de 625 mg d'ENHANCIN toutes les 12 heures ou 1 comprimé de 375 mg d'ENHANCIN toutes les 8 heures. Pour des infections plus graves et des infections de la voie respiratoire, la dose doit être de 1 comprimé de 1 g d'ENHANCIN toutes les 12 heures ou 1 comprimé de 625 mg d'ENHANCIN toutes les 8 heures.

Pédiatrie pour les infections dentaires:
Adultes et enfants de plus de 12 ans: 1 comprimé de 375 mg d'ENHANCIN trois fois par jour pour une durée de 5 jours.

Autres infections (par ex. avortement septique, état septique puerpéral, septicémie intra-abdominale):
La dose normale pour les adultes et les enfants âgés de plus de 12 ans est de 1 comprimé de 375 mg d'ENHANCIN trois fois par jour. Pour les infections graves, il est recommandé de prendre 1 comprimé de 625 mg d'ENHANCIN trois fois par jour. La thérapie peut être commencée de manière parentérale et peut être poursuivie avec une préparation orale.

Pédiatrie en cas d'insuffisance rénale:
En général, les patients souffrant d'insuffisance rénale ne nécessitent pas une réduction de la dose sauf si l'insuffisance rénale est grave. Les patients dont l'insuffisance rénale est seulement altérée avec un taux de filtration glomérulaire de < 30 ml par minute ne devraient pas prendre de comprimé de 1 g d'ENHANCIN. Les patients ayant un taux de filtration glomérulaire de 10-30 ml par minute devraient recevoir 625 mg d'ENHANCIN ou 375 mg d'ENHANCIN toutes les 12 heures suivant la gravité de l'infection. Les patients ayant un taux de filtration glomérulaire de moins de 10 ml par minute devraient recevoir 625 mg d'ENHANCIN ou 375 mg d'ENHANCIN toutes les 24 heures suivant la gravité de l'infection. Les patients sous hémodialyse peuvent recevoir 625 mg d'ENHANCIN ou 375 mg d'ENHANCIN toutes les 24 heures suivant la gravité de l'infection. Ils devraient prendre une dose supplémentaire durant et à la fin de la dialyse.

Pédiatrie en cas d'insuffisance hépatique:
Le dosage doit être fait avec précaution; la fonction hépatique doit être surveillée à intervalles réguliers.

Patiens en pédiatrie:
Les patients en pédiatrie pesant 40 kg ou plus devraient prendre la même dose que la dose recommandée pour les adultes.

Les comprimés doivent être avalés en entier sans être mâchés. Au besoin, les comprimés peuvent être divisés en deux puis avalés sans être mâchés. Prendre de l'administrer au début du repas afin de minimiser la possibilité d'intolérance gastro-intestinale. L'absorption de la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate est optimisée si pris au début du repas.

Le traitement ne doit pas dépasser plus de 14 jours sans être revu.

PRÉCAUTIONS**

De manière générale

La combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des évidences de dysfonctionnement hépatique grave, un changement de la fonction du foie à pu être observé durant les premiers jours de la prise de la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate. Des éruptions érythémateuses sont associées à la mononucléose infectieuse chez les patients recevant de l'amoxicilline. Il faut tenir compte de toute possibilité de surinfections par des microbes pathogènes mycotiques ou bactériens durant le traitement. Si une surinfection se produit (impliquant en général les pseudomonas ou le candida) alors la prise du médicament doit être interrompue et une thérapie appropriée doit être prescrite.

Alertes

Des réactions graves et parfois mortelles d'hypersensibilité (anaphylactique) ont été signalées chez les patients suivant une thérapie aux bêta-lactames. Bien que l'anaphylaxie est plus fréquente après une thérapie parentérale, elle s'est produite aussi chez les patients prenant de la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate, en général, de se produire chez les individus présentant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et/ou des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes; une demande de renseignements minutieuse doit être faite en ce qui concerne les réactions précédentes d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes. Si une réaction allergique devait se produire pendant la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate, il est donc important de considérer ce diagnostic chez les patients souffrant de diarrhée après l'administration d'agents antibactériens.

Contre-indications

Hypersensibilité à la pénicilline.

Il faut prêter attention à toute sensibilité croisée avec d'autres antibiotiques à base de bêta-lactames, comme par exemple les céphalosporines.

Des antécédents de dysfonctionnement hépatique ou de jaunisse associé à la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate ou associé à la pénicilline se sont présentés.

Effet cancérogène

Aucune étude n'a été faite sur les effets cancérogènes à long terme chez les animaux en ce qui concerne la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate.

Etude in vitro

Des études in vitro sur la possibilité de mutation de la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate ont été faites dans un test d'Ames, durant un essai cytogénétique sur un lymphocyte humain, dans un test de levure et durant un essai de mutation progressive du lymphome chez la souris et des études in vivo d'un modèle de rat.

Il n'a été observé aucune mutation génétique à l'exception de l'essai in vitro sur le lymphome de la souris où une activité faible a été découverte à des concentrations cytotoxiques très élevées.

Grossesse et lactation

Des études faites sur le système reproducteur des animaux (souris et rats) ont démontré qu'il n'y a pas d'effet tératogène après une administration par voie orale ou par voie parentérale de la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate. Les expériences sont limitées en ce qui concerne l'emploi de la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate durant la grossesse chez l'être humain. Comme pour tout médicament, l'emploi doit être évité pendant la grossesse, surtout au cours du premier trimestre sauf si le médecin décide que son emploi est essentiel.

La combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate peut être administrée durant la période de lactation. Aucun effet nuisible au nourrisson allaité n'est connu à l'exception du risque de sensibilisation lequel est associé à l'excrétion de quantité infime dans le lait maternel.

Pédiatrie

Les patients en pédiatrie pesant 40 kg ou plus devraient prendre la même dose que la dose recommandée pour les adultes (VOIR POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Géronte

Les pénicillines ont été utilisées par les patients en géronte et aucun problème spécifique aux personnes âgées n'a été documenté à ce jour. Cependant, les patients plus âgés risquent de présenter des problèmes d'affaiblissement de la fonction rénale liés à l'âge; des problèmes pouvant nécessiter une modification de la dose chez les patients recevant de la pénicilline.

Interactions médicamenteuses

Une durée plus longue de saignements et un taux plus élevé de prothrombine risquent aussi d'être observés chez certains patients recevant une combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate. Cette combinaison doit être utilisée avec précaution chez les patients suivant une thérapie aux anticoagulants.

Des cas plus nombreux d'éruptions peuvent se produire chez les patients souffrant d'hypertension et prenant de l'alloprinoles en même temps que l'amoxicilline ou en même temps que l'amoxicilline.

Comme pour les autres antibiotiques à large spectre, la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate risquent de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.

L'emploi concomitant du probénécid n'est pas recommandé. Le probénécid diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'emploi simultané avec une combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate risquent d'entraîner une augmentation et une prolongation des niveaux sanguins de l'amoxicilline mais pas de l'acide clavulanique.

Modifications de la valeur en laboratoire

Test de glucose dans les urines: des concentrations urinaires élevées d'une pénicilline peuvent produire des résultats faussement positifs ou faussement élevés au cours de test de réduction de cuivre (test de Benedict, Clinitest ou test de Fehling). Les tests enzymatiques comme le glucose (Gintox ou Testape) ne sont pas affectés.

Effets secondaires

Des réactions secondaires à la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate sont peu fréquentes et sont principalement de nature passagère et légère.

Les effets secondaires qui ont été signalés comprennent: de la diarrhée, de l'indigestion, de la nausée, des vomissements et une candidose muco-cutanée. Des hausses parfois modérées et asymptomatiques se produisent dans les AST et/ou ALT ainsi que dans les phosphatases alcalines mais il a rarement été signalé qu'une jaunisse hépatique ou cholestatique se soit produite. Des signes ou des symptômes peuvent se produire durant le traitement mais ils sont généralement signalés après l'interruption de la thérapie avec un délai allant jusqu'à 5 semaines.

De a parfois signalé de l'urticaire et des éruptions érythémateuses. L'érythème à multiples formes, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliative à bulles, la malade sérique telle que le syndrome, la vasculite d'hypersensibilité, l'œdème interstitielle, la colite pseudomembraneuse, une prolongation de la durée des hémorragies et saignements et une prolongation de la durée de prothrombine se sont rarement produits.

Comme pour les autres antibiotiques à base de bêta-lactames, l'œdème de la poitrine et l'anaphylaxie, la leucopénie passagère, la thrombocytopenie et l'anémie hémolytique ont rarement été signalés.

Des effets secondaires impliquant le CNS et comprenant une hyperactivité réversible, des étourdissements et des vertiges, des maux de tête et des convulsions peuvent très rarement se produire.

SURDOSAGE

Un surdosage est très peu probable avec la combinaison d'amoxicilline et de potassium de clavulanate. Des symptômes gastro-intestinaux, des troubles avec les sécrétions ainsi que des problèmes d'équilibre électrolytique risquent d'être observés.

Des hausses parfois modérées et asymptomatiques se produisent dans les AST et/ou ALT ainsi que dans les phosphatases alcalines mais il a rarement été signalé qu'une jaunisse hépatique ou cholestatique se soit produite. Des signes ou des symptômes peuvent se produire durant le traitement mais ils sont généralement signalés après l'interruption de la thérapie avec un délai allant jusqu'à 5 semaines.

De a parfois signalé de l'urticaire et des éruptions érythémateuses. L'érythème à multiples formes, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la dermatite exfoliative à bulles, la malade sérique telle que le syndrome, la vasculite d'hypersensibilité, l'œdème interstitielle, la colite pseudomembraneuse, une prolongation de la durée des hémorragies et saignements et une prolongation de la durée de prothrombine se sont rarement produits.

Comme pour les autres antibiotiques à base de bêta-lactames, l'œdème de la poitrine et l'anaphylaxie, la leucopénie passagère, la thrombocytopenie et l'anémie hémolytique ont rarement été signalés.

Des effets secondaires impliquant le CNS et comprenant une hyperactivité réversible, des étourdissements et des vertiges, des maux de tête et des convulsions peuvent très rarement se produire.

STOCKAGE

A conserver à moins de 25°C, à l'abri de l'humidité.

GAZDZ TOU MEDICAMENT INORS BIA. LE POIR E DES ENFANTS.

CE MEDICAMENT EST ENREGISTRE SOUS LA LISTE 1*

PRESENTATION

COMPRIMÉS ENHANCIN 375 mg
Bande de 10 comprimés, Boîte de 10x / 10 x 10 et de 20x / 5 x 20

COMPRIMÉS ENHANCIN 625 mg
Bande de 10 comprimés, Boîte de 10x / 10 x 10 et de 20x / 5 x 20

COMPRIMÉS ENHANCIN 1g
Bande de 2 comprimés et boîte de 5 x 2.

REFERENCES

1. Martindale - The Complete Drug Reference 1999. 32ème Ed. Ed: 151-53, 190-91

2. USPDI Drug Information for the Health Care Professional 1996. 16ème Ed. Ed: 2301-2330.

3. Physicians' Desk Reference 2001. 55ème Ed. 3068-71.

4. ARIPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product Characteristics 1999-2000. 1587-88.

Informations revues en août 2001.

FABRIQUE EN INDE

RANBAXY
LABORATORIES LIMITED

INDUSTRIAL AREA - 3
DEWAS - 455 001