

## RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

TWINOX 400 MG/100 MG COMPRIMES A CROQUER POUR CHIENS

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer contient :

Substance(s) active(s) :	
Amoxicilline	400 mg
.....	
(sous forme de trihydrate)	
Acide clavulanique	100 mg
.....	
(sous forme de sel de potassium)	

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

Comprimé rose tacheté, rond, avec une barre de sécabilité gravée sur une face.

Le comprimé peut être divisé en deux parties égales.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Espèces cibles

Chiens.

#### 4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les chiens

Traitements des infections causées par bactéries sensibles à l'association amoxicilline / acide clavulanique, incluant : infections cutanées (dont les pyodermites superficielles et profondes) ; infections des tissus mous (notamment abcès et sacculites anales) ; infections dentaires (ex. gingivites) ; infections du tractus urinaire ; maladies des voies respiratoires supérieures et inférieures ; entérites.

#### 4.3 Contre-indications

Ne pas administrer aux gerbilles, cobayes, hamsters, lapins ou chinchillas. Ne pas utiliser chez les chevaux ou les ruminants.

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance rénale sévère accompagnée d'une anurie et d'une oligurie.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux pénicillines ou aux autres substances de la famille des  $\beta$ -lactamines, ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser en cas de résistance connue à l'association amoxicilline / acide clavulanique.

#### 4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Le produit n'est pas indiqué en cas d'infection à *Pseudomonas spp.*

## 4.5 Précautions particulières d'emploi

### Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Dans la mesure du possible, le produit ne doit être utilisé qu'après vérification de la sensibilité des souches.

Les politiques officielles nationales et locales concernant l'utilisation des antibiotiques doivent être prises en compte.

L'utilisation du produit en dehors des recommandations du RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à l'association amoxicilline / acide clavulanique et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres antibiotiques de la classe des  $\beta$ -lactamines compte tenu de possibles résistances croisées.

Une tendance à la résistance de *E.coli* a été signalée, y compris pour des *E.coli* multirésistantes.

Chez les animaux atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, la posologie doit être soigneusement évaluée et le médicament ne doit être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Une prudence particulière est conseillée en cas d'utilisation chez de petits herbivores autres que ceux mentionnés dans la rubrique « Contre-indications ».

Les comprimés à croquer sont aromatisés. Conserver les comprimés hors de portée des animaux afin d'éviter toute ingestion accidentelle.

### Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les pénicillines et les céphalosporines peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité (allergie) après inhalation, ingestion ou contact cutané. L'hypersensibilité aux pénicillines peut entraîner des réactions croisées aux céphalosporines et inversement.

Les réactions allergiques à ces substances peuvent occasionnellement être graves.

Ne pas manipuler ce produit en cas d'allergie ou s'il vous a été conseillé de ne pas entrer en contact avec ce type de molécule.

Manipuler ce produit avec soin afin d'éviter toute exposition, en prenant toutes les précautions recommandées.

En cas d'apparition de symptômes, tels qu'une éruption cutanée, suite à l'exposition au produit, consulter un médecin et lui montrer cette mise en garde. Un œdème de la face, des lèvres ou des yeux ou une difficulté à respirer constituent des symptômes plus graves et nécessitent une prise en charge médicale d'urgence.

Se laver les mains après utilisation.

Afin d'éviter toute ingestion accidentelle, en particulier par un enfant, les comprimés partiellement utilisés doivent être replacés dans l'alvéole ouverte de la plaquette, qui doit être remise dans l'emballage extérieur et conservée en lieu sûr hors de la vue et de la portée des enfants.

## 4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Très rarement, des réactions d'hypersensibilité aux pénicillines peuvent survenir chez les animaux traités ; dans ce cas, l'administration doit être interrompue et un traitement symptomatique doit être administré.

L'utilisation du produit peut provoquer dans de très rares cas des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements ...). Le traitement peut être interrompu en fonction de la sévérité des effets indésirables et de l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)

- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

#### 4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Les études de laboratoire menées sur les rats et les souris n'ont pas mis en évidence d'effets tératogène, foetotoxique ou maternotoxique.

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie chez les chiennes gestantes et allaitantes. Chez les femelles en gestation ou allaitantes, l'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable

#### 4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Le chloramphénicol, les macrolides, les sulfamides et les tétracyclines peuvent inhiber l'effet antibactérien des pénicillines en raison de leur action bactériostatique rapide. Les pénicillines peuvent amplifier l'effet des aminoglycosides.

#### 4.9 Posologie et voie d'administration

Voie orale.

Posologie et fréquence d'administration :

10 mg d'amoxicilline et 2,5 mg d'acide clavulanique par kg de poids corporel (soit 12,5 mg de principes actifs combinés par kg de poids corporel), deux fois par jour (soit 25 mg de principes actifs combinés par kg par jour).

Le tableau ci-dessous peut être utilisé comme guide des quantités à administrer en tenant compte de la dose recommandée :

Poids corporel (kg)	Nombre de comprimés par prise, à administrer deux fois par jour
≤30,0	Utiliser le(s) comprimé(s) de 40 mg/10 mg ou 200 mg/50 mg
30,1-40,0	1
40,1-60,0	1 ½
60,1-80,0	2

Afin de garantir un dosage correct, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un sous-dosage.

Si l'animal n'accepte pas le comprimé à la main ou dans la gamelle, les comprimés peuvent être émiettés et ajoutés à un peu de nourriture qui doit être consommée immédiatement.

Durée de traitement :

Dans la majorité des cas un traitement de 5 à 7 jours est suffisant.

Dans les cas chroniques, une durée de traitement plus longue est recommandée. Dans ce cas, la durée totale du traitement sera définie à la discrétion du vétérinaire mais devra être suffisante pour obtenir une résolution complète de l'infection bactérienne.

#### 4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

De symptômes gastro-intestinaux peu graves (diarrhée, nausée, vomissement) peuvent survenir après un surdosage du produit et un traitement symptomatique doit être initié si nécessaire.

#### 4.11 Temps d'attente

Sans objet.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : antibiotiques à usage systémique, amoxicilline et inhibiteur d'enzyme. Code ATC-vet : QJ01CR02.

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'amoxicilline est une aminobenzylpénicilline de la famille des  $\beta$ -lactamines. Elle interfère avec la synthèse du peptidoglycane, un composant important de la paroi cellulaire bactérienne. Par conséquent, elle empêche la formation de la paroi bactérienne.

L'acide clavulanique se lie de manière irréversible à la  $\beta$ -lactamase et l'empêche d'inactiver l'amoxicilline.

L'association amoxicilline / acide clavulanique possède un spectre d'activité bactéricide remarquablement large contre les bactéries couramment rencontrées chez les chiens.

*In vitro*, l'association amoxicilline / acide clavulanique est active contre une grande diversité de bactéries aérobies et anaérobies d'importance clinique, incluant :

*Bactéries Gram-positives* : Staphylocoques (y compris les souches productrices de  $\beta$ -lactamases) ; Streptocoques.

*Bactéries Gram-négatives* : *Escherichia coli* (y compris la plupart des souches productrices de  $\beta$ -lactamases) ; Klebsiellas ; Pasteurelles.

La sensibilité et la résistance à certains agents pathogènes responsables d'infections respiratoires, des voies urinaires ou cutanées et identifiées dans les enquêtes européennes étaient les suivantes :

#### Infections respiratoires (rapportées en 2019)

Pathogène	CMI <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	CMI <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	Résistance (%)
<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	0,12	0,12	
<i>Streptococcus</i> sp.	$\leq 0,015$	0,06	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5	1	
<i>Escherichia coli</i> *	4	8	0

\*Les concentrations critiques sont issues des concentrations critiques humaines.

#### Infections du tractus urinaire (rapportées en 2017 et 2019)

Pathogène	CMI <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	CMI <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	Résistance (%)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0,12	0,25	3
<i>Staphylococcus canis</i>	0,12	0,12	0
<i>Escherichia coli</i>	4	8	26

#### Infections cutanées (rapportées en 2016)

Pathogène	CMI <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	CMI <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	Résistance (%)
<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	0,12	0,12	4,7

<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	1	26,7
<i>mecA</i> -positive staphylococci	16	32	82,0
<i>Streptococcus</i> spp.	0,12	0,12	
<i>Escherichia coli</i>	4	8	99,1
<i>Pasteurella</i> spp.	0,25	0,25	

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les concentrations critiques des CMI basés sur la méthode de diffusion sur disque (document CLSI VET01S, 5th ed, 2020) pour l'amoxicilline/acide clavulanique vis-à-vis des staphylocoque et streptocoques responsables des infections des tissus mous et des infections du tractus urinaire chez les chiens comme  $\leq 0,25 / 0,12$   $\mu\text{g/mL}$  « sensible » et  $\geq 1 / 0,5 \mu\text{g/mL}$  « résistant ». Pour *E.coli* provoquant des infections cutanées et des tissus mous chez les chiens, la concentration critique de sensibilité est déterminé à  $\leq 0,25 / 0,12$   $\mu\text{g/mL}$  et pour les infections des voies urinaires à  $\leq 8 / 4 \mu\text{g/mL}$ .

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

- Inactivation par les  $\beta$ -lactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D.
- Modification des Protéines de Liaison aux Pénicillines (PLP) qui réduisent l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible (*S. aureus* résistant à la méthicilline [SARM] et *S. pseudintermedius* résistant à la méthicilline [SPRM]).

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner ou contribuer à la résistance bactérienne principalement dans le cas des bactéries à Gram négatif. Des gènes de résistance peuvent être situés sur les chromosomes (*mecA*, SARM) ou les plasmides (famille de  $\beta$ -lactamases LAT, MIR, ACT, FOX, CMY) et une variété de mécanismes de résistance est apparue.

*Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter* spp. peuvent être considérés comme intrinsèquement résistants à cette association. Une résistance est démontrée chez *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Une tendance à la résistance de *E.coli* a été signalée, y compris de *E.coli* multirésistantes.

## 5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

L'amoxicilline est bien absorbée après administration orale. Chez le chien, la biodisponibilité systémique est de 60 à 70%. L'amoxicilline (pKa 2,8) présente un volume de distribution relativement peu important, une faible fixation aux protéines plasmatiques et une demi-vie courte à cause de l'excrétion tubulaire rénale. Après absorption, les concentrations les plus importantes sont constatées dans les reins (urine) et la bile puis le foie, les poumons, le cœur et la rate. L'amoxicilline est peu distribuée dans le liquide céphalo-rachidien sauf en cas d'inflammation des méninges.

Après administration du produit chez le chien, une  $C_{\text{max}}$  moyenne de 7,31  $\mu\text{g/mL}$  est atteinte à environ 1,37 heure pour l'amoxicilline. La demi-vie moyenne est de 1,21 heure pour l'amoxicilline.

L'acide clavulanique (pKa 2,7) est également bien absorbé après une administration orale. La pénétration dans le liquide céphalo-rachidien est faible. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 25% et la demi-vie d'élimination est courte. L'acide clavulanique est éliminé de façon importante par le rein (sous forme inchangée dans les urines).

Après administration du produit chez le chien, une  $C_{\text{max}}$  moyenne de 1,33  $\mu\text{g/mL}$  est atteinte à environ 1,02 heure pour l'acide clavulanique. La demi-vie moyenne est de 0,83 heure pour l'acide clavulanique.

## 6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Carboxyméthylamidon sodique (type A)  
Levure déshydratée  
Erythrosine (E127)

## 6.2 Incompatibilités majeures

Aucune connue.

## 6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.  
Tout demi-comprimé non utilisé doit être remis dans la plaquette thermoformée et utilisé dans les 24 heures.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine de façon à protéger de la lumière et de l'humidité.

## 6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Plaquette thermoformée formée d'une feuille d'aluminium qui se compose d'une couche d'aluminium recouverte d'un film OPA (polyamide orienté) d'un côté et de PE de l'autre côté et d'une feuille d'étanchéité en aluminium qui se compose d'une couche d'aluminium et d'un revêtement PE.  
Plaquette thermoformée contenant 6 comprimés. Boîte contenant 12, 60 ou 300 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

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

KRKA, D.D., NOVO MESTO  
ŠMARJESKA CESTA 6  
8501 NOVO MESTO  
SLOVENIE

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V587813

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/07/2021

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

23/07/2021

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire