

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ASMOCLAV-1125

(Amoxicilline et clavulanate de potassium Comprimés USP 1000 mg/ 125 mg)

(Amoxicilline/acide clavulanique ratio : 8/1)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition

Chaque comprimé pelliculé contient :

Amoxicilline trihydratée USP

Éq. à Amoxicilline 1000 mg

Clavulanate de potassium dilué BP

Éq. à l'acide clavulanique 125 mg

Excipients q.s.

Couleur : dioxyde de titane BP

Durée de conservation: 30 mois

Taille du lot: 126,0 kg/75 000 comprimés

S. Non.	Nom approuvé des ingrédients	spécification	Réclamer	Qté. par onolet. (en mg)	Qté. par lot (en kg)	Raison de l'inclusion
Ingrédient pharmaceutique actif :						
1.	Poudre de trihydrate d'amoxicilline*	USP	1000 mg	1159.200	86.940	Actif
2.	Clavulanate de potassium dilué (Avicel 1:1)*	BP	125 mg	300.720	22.554	Actif
Ingrédients pharmaceutiques inactifs :						
3.	Crospovidone	BP	-	80.000	6.000	Désintégrant
4.	Cellulose microcristalline PH-112**	BP	-	40.053	3.004	Diluant
5.	Silice colloïdale anhydre	BP	-	40.013	3.001	Glissant/ Anti-agglomérant/ Anti-adhérent
6.	Stéarate de magnésium	BP	-	22.507	1.688	Lubrifiant
7.	Croscarmellose sodique	BP	-	15.000	1.125	Désintégrant
8.	Cellulose microcristalline Nature	BP	-	21.510	1.613	Diluant
9.	Talc purifié##	BP	-	0,997	0,075	Lubrifiant/ Agent

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

						de polissage
10.	Hypromellose (Anycoat-C AN-6)	BP	-	9.434	0,708	Liant/ Allongement/ agent de revêtement
11.	Hypromellose (Anycoat-C AN-15)	BP	-	15.156	1.137	Liant/ Allongement/ agent de revêtement
12.	Ethyl Cellulose N-20-Cps	BP	-	1.000	0,075	Agent de revêtement
13.	Talc purifié##	BP	-	1.510	0,113	Lubrifiant/Glissant
14.	Le dioxyde de titane	BP	-	0,900	0,068	Agent colorant
15.	Phtalate de dibutyle	BP	-	2.000	0,150	Agent de revêtement
16.	Dichlorométhane##	BP	-	qs	qs	Solvant
17.	Alcool isopropylique##	BP	-	qs	qs	Solvant

* La quantité d'Amoxicilline Trihydrate à prélever sur une base de dosage à 100 % soit 86,940 Kg y compris les excédents de 1,0 %. Quantité réelle à utiliser après calcul du dosage de l'amoxicilline trihydratée sur cette base.

*La quantité de Potassium Clavulanate Dilué à prendre sur une base de dosage à 100% soit 22,554 kg y compris les excédents de 1,0%. Quantité réelle à utiliser après calcul du dosage du clavulanate de potassium sur cette base.

**Le changement de quantité de trihydrate d'amoxicilline et de clavulanate de potassium sera compensé par la cellulose microcristalline PH-112.

Qté supplémentaire. de MCC PH-112 est utilisé pour compenser les pertes au séchage.

N'apparaît pas dans le produit final.

Abréviations : BP : Pharmacopée Britannique, USP : Pharmacopée des États-Unis

3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimés

4. DONNÉES CLINIQUES

Classe thérapeutique: Antibiotique et inhibiteur de la β -lactamase

4.1 Indications thérapeutiques

L'amoxicilline-clavulanate doit être utilisé conformément aux directives officielles locales de prescription d'antibiotiques et aux données de sensibilité locales.

Formules adultes :

L'amoxicilline-clavulanate est indiqué pour le traitement à court terme des infections bactériennes sur les sites suivants lorsqu'elles sont causées par des organismes sensibles à l'amoxicilline-clavulanate:

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

- Infections des voies respiratoires supérieures (y compris ORL) ex. amygdalite récurrente, sinusite, otite moyenne, généralement causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*#, *Moraxella catarrhalis*# et *Streptococcus pyogenes*.
- Infections des voies respiratoires inférieures, par ex. exacerbations aiguës de bronchite chronique, lobaire et bronchopneumonie, généralement causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*# et *Moraxella catarrhalis*#.
- Infections des voies génito-urinaires, par ex. cystite, urétrite, pyélonéphrite, infections génitales féminines typiquement causées par des entérobactéries* (principalement *Escherichia coli*#), *Staphylococcus saprophyticus* et *Enterococcus* et gonorrhoea causées par *Neisseria gonorrhoeae*#.
- Infections de la peau et des tissus mous généralement causées par *Staphylococcus aureus*#, *Streptococcus pyogenes* et les espèces *Bacteroides*#.
- Infections des os et des articulations, par ex. ostéomyélite typiquement causée par *Staphylococcus aureus*#, où un traitement plus prolongé peut être approprié.
- Autres infections, par ex. avortement septique, septicémie puerpérale, septicémie intra-abdominale.

Formules pédiatriques:

L'amoxicilline-clavulanate est indiqué pour le traitement à court terme des infections bactériennes sur les sites suivants lorsqu'elles sont causées par des organismes sensibles à l'amoxicilline-clavulanate :

- Infections des voies respiratoires supérieures (y compris ORL) ex. amygdalite récurrente, sinusite, otite moyenne généralement causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*#, *Moraxella catarrhalis*# et *Streptococcus pyogenes*.
- Infections des voies respiratoires inférieures, par ex. exacerbations aiguës de bronchite chronique, lobaire et bronchopneumonie généralement causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*# et *Moraxella catarrhalis*#.
- Infections des voies génito-urinaires, par ex. cystite, urétrite, pyélonéphrite, infections génitales féminines typiquement causées par les *Enterobacteriaceae*# (principalement *Escherichia coli*#) *Staphylococcus saprophyticus* et *Enterococcus* espèces, et gonorrhée causée par *Neisseria gonorrhoeae*#.
- Infections de la peau et des tissus mous généralement causées par *Staphylococcus aureus*#, *Streptococcus pyogenes* et les espèces *Bacteroides*#.

Amoxicilline-clavulanate Pédiatrique trois fois par jour.

Le schéma posologique pédiatrique trois fois par jour est également indiqué pour les infections suivantes:

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

- Infections des os et des articulations, par ex. ostéomyélite typiquement causée par *Staphylococcus aureus*, où un traitement plus prolongé peut être approprié.
- Autres infections, par ex. avortement septique, septicémie puerpérale, septicémie intra-abdominale.

Toutes les formules:

Certains membres de ces espèces de bactéries produisent de la bêta-lactamase, ce qui les rend insensibles à l'amoxicilline seule (voir Pharmacologie clinique, Effets pharmacodynamiques pour plus d'informations).

La sensibilité à l'amoxicilline-clavulanate variera en fonction de la géographie et du temps. Les données de sensibilité locales doivent être consultées lorsqu'elles sont disponibles, et un échantillonnage microbiologique et des tests de sensibilité doivent être effectués si nécessaire.

Les infections causées par des organismes sensibles à l'amoxicilline peuvent être traitées par amoxicilline-clavulanate en raison de sa teneur en amoxicilline. Les infections mixtes causées par des organismes sensibles à l'amoxicilline en association avec des organismes producteurs de bêta-lactamases sensibles à l'amoxicilline-clavulanate peuvent donc être traitées par amoxicilline-clavulanate.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie:

La posologie dépend de l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient et de la gravité de l'infection.

Les posologies sont exprimées en termes de teneur en amoxicilline/clavulanate, sauf lorsque les doses sont exprimées en termes de composant individuel.

Pour minimiser l'intolérance gastro-intestinale potentielle, administrer au début d'un repas.

L'absorption de l'amoxicilline-clavulanate est optimisée lorsqu'elle est prise au début d'un repas.

Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans examen.

Le traitement peut être initié par voie parentérale et poursuivi par une préparation orale.

Populations

Adultes

	Infections graves
Infections légères à modérées	Y compris les infections urinaires chroniques et récurrentes et les infections des voies respiratoires inférieures.
1000/125 mg administrés deux fois par jour	1000/125 mg administrés 3 fois par jour

Deux comprimés d'amoxicilline-clavulanate à 250/125 mg ne doivent pas être remplacés par un comprimé d'amoxicilline-clavulanate à 500/125 mg car ils ne sont pas équivalents.

• Enfants

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

La posologie doit être exprimée en fonction de l'âge de l'enfant et soit en mg/kg/jour (à diviser en 2 ou 3 prises) soit en ml de suspension par prise ou équivalent pour les autres présentations.

Les enfants pesant 40 kg et plus doivent être dosés selon les recommandations de l'adulte.

Enfants jusqu'à 12 ans

Dose plus faible	Dose plus élevée
Recommandé pour les infections telles que la peau et les tissus mous et les amygdalites récurrentes.	Recommandé pour les infections telles que l'otite moyenne, la sinusite, les infections des voies respiratoires inférieures et les infections des voies urinaires.
40/5 mg/kg/jour administrés en 3 doses fractionnées (*)	80/10 mg/kg/jour administrés en 3 doses fractionnées (*)

(*) Il n'y a pas de données cliniques pour la formulation 8:1 pour les patients de moins d'un mois. Les recommandations posologiques dans cette population ne peuvent donc pas être faites.

Prématuré

Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour cette catégorie.

- **Âgé**

Aucun ajustement nécessaire ; dose comme pour les adultes. S'il existe des signes d'insuffisance rénale, la dose doit être ajustée comme pour les adultes atteints d'insuffisance rénale.

- **Insuffisance rénale**

Les ajustements posologiques sont basés sur le niveau maximum recommandé d'amoxicilline.

Adultes

Clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min	Aucun réglage nécessaire.
Clairance de la créatinine 10 à 30 ml/min	1 fois 500/125 mg deux fois par jour OU 1 à 2 fois 250/125 mg, selon la gravité de l'infection, administré deux fois par jour (+)
Clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min	1 fois 500/125 mg une fois par jour OU 1 à 2 fois 250/125 mg ; selon la gravité de l'infection, administré une fois par jour (+)

(+) Les présentations 7:1 et 8:1 ne doivent être utilisées que chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

Enfants

Clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min	Aucun réglage nécessaire.
Clairance de la créatinine 10 à 30 ml/min	15/3,75 mg/kg deux fois par jour (maximum 500/125 mg deux fois par jour) (+)
Clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min	15/3,75 mg/kg administrés en une seule prise quotidienne (maximum 500/ 125 mg) (+)

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP)

1000 mg/ 125 mg

(+) Les présentations 7:1 et 8:1 ne doivent être utilisées que chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

Dans la majorité des cas, la thérapie parentérale, lorsqu'elle est disponible, peut être préférée.

4.3 Contre-indications

L'amoxicilline-clavulanate est contre-indiquée

- chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux bêta-lactamines, par ex. pénicillines et céphalosporines
- chez les patients ayant des antécédents d'ictère/dysfonctionnement hépatique associés à l'amoxicilline-clavulanate.

ASMOCLAV est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'ictère/dysfonctionnement hépatique associés à ASMOCLAV.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'initier un traitement par amoxicilline-clavulanate, une enquête approfondie doit être menée concernant les réactions d'hypersensibilité antérieures aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes.

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (y compris des effets indésirables anaphylactoïdes et cutanés graves) ont été rapportées chez des patients sous traitement par pénicilline.

Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline. Si une réaction allergique survient, le traitement par amoxicilline-clavulanate doit être interrompu et un traitement alternatif approprié institué. Les réactions anaphylactiques graves nécessitent un traitement d'urgence immédiat avec de l'adrénaline. Oxygène, i.v. les stéroïdes et la gestion des voies respiratoires, y compris l'intubation, peuvent également être nécessaires.

L'amoxicilline-clavulanate doit être évitée si une mononucléose infectieuse est suspectée car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette affection suite à l'utilisation d'amoxicilline.

L'utilisation prolongée peut aussi occasionnellement entraîner une prolifération d'organismes non sensibles.

Des cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés avec l'utilisation d'antibiotiques et leur gravité peut varier de légère à mortelle. Par conséquent, il est important d'envisager son diagnostic chez les patients qui développent une diarrhée pendant ou après l'utilisation d'antibiotiques. En cas de diarrhée prolongée ou importante ou si le patient présente des crampes abdominales, le traitement doit être immédiatement interrompu et le patient doit faire l'objet d'un examen plus approfondi.

En général, l'amoxicilline-clavulanate est bien tolérée et possède la faible toxicité caractéristique du groupe d'antibiotiques de la pénicilline. Une évaluation périodique des fonctions des systèmes organiques, y compris les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique, est recommandée pendant un traitement prolongé.

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

Un allongement anormal du temps de Quick (augmentation de l'INR) a été rarement rapporté chez des patients recevant de l'amoxicilline-clavulanate et des anticoagulants oraux. Une surveillance appropriée doit être entreprise lorsque des anticoagulants sont prescrits en même temps.

Des ajustements de la dose d'anticoagulants oraux peuvent être nécessaires pour maintenir le niveau d'anticoagulation souhaité.

L'association amoxicilline-clavulanate doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes de dysfonctionnement hépatique.

Chez les patients insuffisants rénaux, la posologie doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance.

Chez les patients présentant une diurèse réduite, une cristallurie a été très rarement observée, principalement avec un traitement parentéral. Lors de l'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et un débit urinaire adéquats afin de réduire la possibilité de cristallurie d'amoxicilline.

Les suspensions/sachets/comprimés à croquer d'amoxicilline-clavulanate (le cas échéant) contiennent de l'aspartame, qui est une source de phénylalanine et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie.

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

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale d'amoxicilline. L'utilisation concomitante d'amoxicilline-clavulanate peut entraîner une augmentation et une prolongation des taux sanguins d'amoxicilline, mais pas d'acide clavulanique.

L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par l'amoxicilline peut augmenter le risque de réactions allergiques cutanées. Il n'y a pas de données sur l'utilisation concomitante d'amoxicilline-clavulanate et d'allopurinol.

Comme avec d'autres antibiotiques, l'amoxicilline-clavulanate peut affecter la flore intestinale, entraînant une diminution de la réabsorption des œstrogènes et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

Dans la littérature, il existe de rares cas d'augmentation du rapport international normalisé chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine et ayant reçu une cure d'amoxicilline. Si la co-administration est nécessaire, le temps de Quick ou le rapport international normalisé doit être soigneusement surveillé avec l'ajout ou le retrait d'amoxicilline.

Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil, une réduction de la concentration pré-dose du métabolite actif acide mycophénolique d'environ 50 % a été rapportée après le début de l'association amoxicilline orale plus acide clavulanique. Le changement du niveau pré-dose peut ne pas représenter avec précision les changements dans l'exposition globale à l'AMP.

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études de reproduction chez l'animal (souris et rats à des doses allant jusqu'à 10 fois la dose humaine) avec l'amoxicilline-clavulanate administrées par voie orale et parentérale n'ont montré aucun effet tératogène. Dans une seule étude chez les femmes présentant une rupture prématurée de la membrane fœtale (pPROM), il a été rapporté qu'un traitement prophylactique par l'amoxicilline-clavulanate peut être associé à un risque accru d'entérococolite nécrosante chez les nouveaux-nés. Comme pour tous les médicaments, l'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin ne le considère comme essentiel.

Les mères qui allaitent

L'amoxicilline-clavulanate peut être administrée pendant la période d'allaitement. A l'exception du risque de sensibilisation, lié à l'excrétion de traces dans le lait maternel, il n'y a pas d'effet délétère connu pour le nourrisson allaité.

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

Aucun effet indésirable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

4.8 Effets indésirables

Les données de grands essais cliniques ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables très fréquents à rares. Les fréquences attribuées à tous les autres effets indésirables (c. La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence :

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1000$ et $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$

Très rare $< 1/10\ 000$.

Infections et infestations

Fréquent Candidose cutanéomuqueuse

Troubles sanguins et lymphatiques

Rare Leucopénie réversible (y compris neutropénie) et thrombocytopénie

Très rare Agranulocytose réversible et anémie hémolytique.

Allongement du temps de saignement et du temps de prothrombine

Troubles du système immunitaire

Très rare dème angioneurotique, anaphylaxie, syndrome de type maladie sérique, vascularite d'hypersensibilité

Troubles du système nerveux

Peu fréquent Vertiges, maux de tête

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

Très rare Hyperactivité et convulsions réversibles. Des convulsions peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez ceux recevant des doses élevées.

Problèmes gastro-intestinaux

Adultes:

Très fréquent Diarrhée
Fréquent Nausées, vomissements

Enfants:

Fréquent Diarrhée, nausées, vomissements

Toutes populations:

Les nausées sont plus souvent associées à des doses orales plus élevées. Si des réactions gastro-intestinales sont évidentes, elles peuvent être réduites en prenant de l'amoxicilline-clavulanate au début d'un repas.

Indigestion peu fréquente

Très rare Colite associée aux antibiotiques (y compris la colite pseudomembraneuse et la colite hémorragique).
Langue poilue noire
Une décoloration superficielle des dents a été très rarement rapportée chez les enfants. Une bonne hygiène bucco-dentaire peut aider à prévenir la décoloration des dents car elle peut généralement être éliminée par brossage+.
+Cette déclaration est la sécurité de base pour les formulations de sirop, de suspension et de comprimés à croquer.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent Une augmentation modérée de l'ASAT et/ou de l'ALAT a été notée chez les patients traités par des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, mais la signification de ces résultats est inconnue.

Très rare Hépatite et ictère cholestatique. Ces événements ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines.

Des événements hépatiques ont été rapportés principalement chez les hommes et les patients âgés et peuvent être associés à un traitement prolongé.

Enfants (déclaration supplémentaire) :

Ces événements ont été très rarement rapportés chez les enfants.

Toutes populations :

Les signes et symptômes surviennent généralement pendant ou peu après le traitement, mais dans certains cas, ils peuvent ne se manifester que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ceux-ci sont généralement réversibles. Les événements hépatiques peuvent être graves et dans des circonstances extrêmement rares, des décès ont été signalés. Ceux-ci sont presque toujours survenus chez des patients atteints d'une maladie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour avoir un potentiel d'effets hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Éruption cutanée, prurit, urticaire

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

Rare Érythème polymorphe
Très rare Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative bulleuse, pustulose exanthème généralisée aiguë (PEAG) et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

En cas de réaction de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu.

Troubles rénaux et urinaires

Très rare Néphrite interstitielle, cristallurie

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Des symptômes gastro-intestinaux et une perturbation des équilibres hydrique et électrolytique peuvent être évidents.

Une cristallurie à l'amoxicilline, conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale, a été observée.

Traitement

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent être traités de manière symptomatique, en faisant attention à l'équilibre eau/électrolyte.

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

Enfants (déclaration supplémentaire):

Une étude prospective de 51 patients pédiatriques dans un centre antipoison a suggéré que des surdosages inférieurs à 250 mg/kg d'amoxicilline ne sont pas associés à des symptômes cliniques significatifs et ne nécessitent pas de vidange gastrique.

5.0 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Combinaisons de pénicillines, incl. inhibiteurs de bêta-lactamase.

Code ATC: J01CR02

Mécanisme d'action:

L'amoxicilline est un antibiotique semi-synthétique doté d'un large spectre d'activité antibactérienne contre de nombreux micro-organismes à Gram positif et à Gram négatif. L'amoxicilline est cependant sensible à la dégradation par les bêta-lactamases et, par conséquent, le spectre d'activité de l'amoxicilline seule n'inclut pas les organismes qui produisent ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta-lactame, structurellement apparentée aux pénicillines, qui possède la capacité d'inactiver une large gamme d'enzymes bêta-lactamases couramment trouvées dans les micro-organismes résistants aux pénicillines et aux céphalosporines. En particulier, il a une bonne activité contre les bêta-lactamases à médiation plasmidique importantes sur le plan clinique, fréquemment responsables de la résistance aux médicaments transférée. Il est généralement moins efficace contre les bêta-lactamases de type 1 à médiation chromosomique.

La présence d'acide clavulanique dans les formulations d'amoxicilline-clavulanate protège l'amoxicilline de la dégradation par les enzymes bêta-lactamases et étend efficacement le spectre antibactérien de l'amoxicilline pour inclure de nombreuses bactéries normalement résistantes à

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP)

1000 mg/ 125 mg)

l'amoxicilline et à d'autres pénicillines et céphalosporines. Ainsi, l'amoxicilline-clavulanate possède les propriétés distinctives d'un antibiotique à large spectre et d'un inhibiteur de bêta-lactamase.

Effets pharmacodynamiques

Dans la liste ci-dessous, les organismes sont classés en fonction de leur sensibilité in vitro à l'amoxicilline-clavulanate.

Sensibilité in vitro des micro-organismes à l'amoxicilline-clavulanate

Lorsque l'efficacité clinique de l'amoxicilline-clavulanate a été démontrée dans les essais cliniques, cela est indiqué par un astérisque (*).

Les organismes qui ne produisent pas de bêta-lactamase sont identifiés (avec †). Si un isolat est sensible à l'amoxicilline, il peut être considéré comme sensible à l'amoxicilline-clavulanate.

Espèces généralement sensibles

Aérobies à Gram positif :

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Astéroïdes Nocardia

*Streptococcus pyogenes** †

*Streptococcus agalactiae** †

Streptococcus spp. (autre -hémolytique) * †

Staphylococcus aureus (sensible à la méthicilline)*

Staphylococcus saprophyticus (sensible à la méthicilline)

Staphylocoque à coagulase négative (sensible à la méthicilline)

Aérobies à Gram négatif :

Bordetella pertussis

*Haemophilus influenzae**

Haemophilus parainfluenzae

Helicobacter pylori

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

Autre:

Borrelia burgdorferi

Leptospira icterohaemorrhagiae

Treponema pallidum

ASMOCLAV-1125
(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP
1000 mg/ 125 mg)

Anaérobies à Gram positif :

Clostridium spp.
Peptocoque niger
Peptostreptococcus magnus
Peptostreptococcus micros
Peptostreptococcus spp.

Anaérobies à Gram négatif :

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

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème

Aérobies à Gram négatif :

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

Aérobies à Gram positif :

Corynebacterium spp.
Enterococcus faecium
*Streptococcus pneumoniae** †
Streptocoque du groupe Viridans

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

Organismes intrinsèquement résistants

Aérobies à Gram négatif :

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Hafnia alvei

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Sténotrophomes maltophilie

Yersinia enterocolitica

Autres:

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Chlamydia spp.

Coxiella burnetti

Mycoplasma spp.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les deux composants, l'amoxicilline-clavulanate, l'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Les deux composants sont rapidement et bien absorbés par la voie d'administration orale. L'absorption de l'amoxicilline-clavulanate est optimisée lorsqu'elle est prise au début d'un repas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude dans laquelle de l'amoxicilline/acide clavulanique (comprimés de 500 mg/125 mg trois fois par jour) a été administré à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens

Médicament administré	Dose (mg)	C _{max} (mg/l)	T _{max} (h)	ASC (mg.h/l)	T 1/2 (h)
Amoxicilline					
Amoxicilline-clavulanate 250/125 mg	250	3.7	1.1	10.9	1,0
Amoxicilline-clavulanate 250/125 mg x 2	500	5.8	1.5	20.9	1.3

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP 1000 mg/ 125 mg)

Amoxicilline-clavulanate 500/125 mg	500	6.5	1.5	23.2	1.3
Amoxicilline 500 mg	500	6.5	1.3	19,5	1.1
Clavulanate					
Amoxicilline-clavulanate 250/125 mg	125	2.2	1.2	6.2	1.2
Amoxicilline-clavulanate 500/125 mg	125	2.8	1.3	7.3	0,8
Acide clavulanique 125 mg	125	3.4	0,9	7.8	0,7
Amoxicilline-clavulanate 250/125 mg x 2	250	4.1	1.3	11.8	1,0

Les concentrations sériques d'amoxicilline obtenues avec l'amoxicilline-clavulanate sont similaires à celles produites par l'administration orale de doses équivalentes d'amoxicilline seule.

Distribution

Après i.v. administration, des concentrations thérapeutiques d'amoxicilline et d'acide clavulanique peuvent être détectées dans les tissus et le liquide interstitiel. Des concentrations thérapeutiques des deux médicaments ont été trouvées dans la vésicule biliaire, les tissus abdominaux, la peau, la graisse et les tissus musculaires; les fluides qui ont des niveaux thérapeutiques comprennent les fluides synoviaux et péritonéaux, la bile et le pus.

Ni l'amoxicilline ni l'acide clavulanique ne sont fortement liés aux protéines, des études montrent qu'environ 25 % pour l'acide clavulanique et 18 % pour l'amoxicilline du contenu plasmatique total du médicament sont liés aux protéines.

D'après les études sur les animaux, il n'y a aucune preuve suggérant que l'un ou l'autre des composants s'accumule dans un organe.

L'amoxicilline, comme la plupart des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces de clavulanate peuvent également être détectées dans le lait maternel. A l'exception du risque de sensibilisation lié à cette excrétion, il n'y a pas d'effet délétère connu pour le nourrisson allaité.

Des études de reproduction chez l'animal ont montré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique pénètrent la barrière placentaire. Cependant, aucune preuve d'altération de la fertilité ou de préjudice pour le fœtus n'a été détectée.

ASMOCLAV-1125

(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP)

1000 mg/ 125 mg

Métabolisme

L'amoxicilline est en partie excrétée dans les urines sous forme d'acide pénicilloïque inactif en quantités équivalant à 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme en acide 2,5-dihydro-4-(2-hydroxyéthyl)-5-oxo-1H-pyrrole-3-carboxylique et en 1-amino-4-hydroxy-butan-2-one et éliminé dans l'urine et les fèces sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

Comme pour les autres pénicillines, la principale voie d'élimination de l'amoxicilline se fait par le rein, alors que pour le clavulanate, elle se fait à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme inchangée dans les urines pendant les 6 premières heures après l'administration d'un seul comprimé à 250/125 mg ou d'un seul à 500/125 mg.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas disponible.

6 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES:

6.1 Liste des excipients

Crospovidone (désintégrant), Cellulose microcristalline PH-112 (Diluant), Silice colloïdale anhydre (glissant/anti-agglomérant/anti-adhérent), Stéarate de magnésium (lubrifiant), Croscarmellose sodique (désintégrant), cellulose microcristalline ordinaire (diluant), talc purifié (lubrifiant/agent de polissage), hypromellose (Anycoat-C AN-6) (conservateur), hypromellose (Anycoat-C AN-15) (conservateur), éthylcellulose N-20-Cps (agent de revêtement), dioxyde de titane (agent colorant), phtalate de dibutyle (agent de revêtement), dichlorométhane (solvant), alcool isopropylique (solvant).

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de l'humidité.

Gardez le médicament hors de portée des enfants

6.5 Nature et contenu de l'emballage

(2X8) 8 comprimés emballés dans un blister Alu/Alu et ces 2 blisters sont emballés dans un carton unitaire avec une notice d'emballage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière.

ASMOCLAV-1125
(Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets USP
1000 mg/ 125 mg)

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

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Registration office:

A-19, 1st Floor, Gazipur Village

Delhi - 110096, INDIA

Tel:- +91-120-4516710

Courriel: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

8. SITE DE FABRICATION:-

ASMOH LABORATORIES LIMITED

K. No. 705, Malku Majra,

Nalagarh Road, Malku Mazra (Baddi),

Tehsil – Nalagarh, Distt. – Solan, H.P. (India)

Courriel: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

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

-----N / A-----

**10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION:**

-----N / A-----

11. DATE DE REVISION DU TEXTE:

12/2022

12. DOSIMÉTRIE: N'est pas applicable

13. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE LIVRAISON: LISTE I