

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Brand Name: ASMOCLAV-1.2

Generic Name: CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2GM

Dosage Strength: 1.2gm

Dosage Form: Powder for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 Qualitative Declaration

Composition:

Each vial contains:

Amoxicillin Sodium BP

Eq. to Amoxicillin1.0 g

Potassium Clavulanate BP

Eq. to Clavulanic Acid.....0.2g

Shelf-Life: 24 months from the date of manufacturing **Batch Size:**20000 vials

Sr. No.	Name of Ingredients	Specification	Qty./Vial	Qty. Required for batch	Uses
Active Pharmaceutical Ingredient:					
1.	Sterile mixture of Amoxicillin Sodium & Potassium Clavulanate.	BP	1350 mg	27.0 Kg	Active
Overages: Nil					
Abbreviations: BP: British Pharmacopeia, IHS: In-House Specifications.					

Protocol: BP

Description: A white to off white powder filled in 20 ml USP type-I transparent glass vial with 20 ml sterilized water for injection embedded in PVC tray. Such one vial packed in a printed unit carton along with package insert.

Average Fill Weight: 1350 mg ± 10%

3. PHARMACEUTICAL FORM:

Co-Amoxiclav for Injection: White to off white Powder

Diluent (water for injection): Clear colourless to pale yellow solution



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

3.1 Therapeutic Class: Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS

Asmoclav-1.2 is indicated for the treatment of the following infections in adults and children:

- Severe infections of the ear, nose and throat (such as mastoiditis, peritonsillar infections, epiglottitis, and sinusitis when accompanied by severe systemic signs and symptoms)
- Acute exacerbations of chronic bronchitis (adequately diagnosed)
- Community acquired pneumonia
- Cystitis
- Pyelonephritis
- Skin and soft tissue infections in particular cellulitis, animal bites, severe dental abscess with spreading cellulitis
- Bone and joint infections, in particular osteomyelitis
- Intra-abdominal infections
- Female genital infections.
- Prophylaxis against infections associated with major surgical procedures in adults, such as those involving the:
 - Gastrointestinal tract
 - Pelvic cavity
 - Head and neck
 - Biliary tract surgery.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Posology

The dose of Asmoclav-1.2 that is selected to treat an individual infection should take into account:

- The expected pathogens and their likely susceptibility to antibacterial agents
- The severity and the site of the infection
- The age, weight and renal function of the patient as shown below.

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,
Ph.:- +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

This Asmoclav-1.2 powder for solution for injection/infusion provides a total daily dose of 3000 mg amoxicillin and 600 mg clavulanic acid when administered as recommended below. If it is considered that a higher daily dose of amoxicillin is required it is recommended that an alternative intravenous formulation of Co-Amoxiclav for injection is selected in order to avoid administration of unnecessarily high daily doses of clavulanic acid.

The duration of therapy should be determined by the response of the patient. Some infections require longer periods of treatment. Treatment should not be extended beyond 14 days without review regarding prolonged therapy).

Adults and children \geq 40 kg

For treatment of infections: 1000 mg/ 200 mg every 8 hours.

Children < 40 kg

Recommended doses:

- *Children aged 3 months and over: 25 mg/5 mg per kg every 8 hours*
- *Children aged less than 3 months or weighing less than 4 kg: 25 mg/5 mg per kg every 12 hours.*

Elderly

No dose adjustment is considered necessary.

Renal impairment

Dose adjustments are based on the maximum recommended level of amoxicillin.

Hepatic impairment

Dose with caution and monitor hepatic function at regular intervals

Method of administration

Asmoclav-1.2 is for intravenous use. The solution for IV injection is obtained by adding to the vial 20ml of the solvent provided.

Asmoclav-1.2 may be administered either by slow intravenous injection over a period of 3 to 4 min directly into a vein or via a drip tube or by infusion over 30 to 40 min. Asmoclav-1.2 is not suitable for intramuscular administration.

Children aged less than 3 months should be administered Asmoclav-1.2 by infusion only.

4.3 CONTRAINDICATIONS



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

- Hypersensitivity to the active substances, to any of the penicillins or to any of the excipients.
- History of a severe immediate hypersensitivity reaction to another beta-lactam agent.
- History of jaundice/hepatic impairment due to amoxicillin/clavulanic acid.

4.4 SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Before initiating therapy with amoxicillin/clavulanic acid, careful enquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to penicillins, cephalosporins or other beta-lactam agents.

Serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions (including anaphylactoid and severe cutaneous adverse reactions) have been reported in patients on penicillin therapy. These reactions are more likely to occur in individuals with a history of penicillin hypersensitivity and in atopic individuals. If an allergic reaction occurs, amoxicillin/clavulanic acid therapy must be discontinued and appropriate alternative therapy instituted.

In the case that an infection is proven to be due to an amoxicillin-susceptible organisms(s) then consideration should be given to switching from amoxicillin/clavulanic acid to amoxicillin in accordance with official guidance.

This presentation of Co-Amoxiclav for injection may not be suitable for use when there is a high risk that the presumptive pathogens have resistance to beta-lactam agents that is not mediated by beta-lactamases susceptible to inhibition by clavulanic acid. As no specific data for T>MIC are available and the data for comparable oral presentations are borderline, this presentation (without additional amoxicillin) may not be suitable for the treatment of penicillin-resistant *S. pneumoniae*.

Convulsions may occur in patients with impaired renal function or in those receiving high doses.

Amoxicillin/clavulanic acid should be avoided if infectious mononucleosis is suspected since the occurrence of a morbilliform rash has been associated with this condition following the use of amoxicillin.

Concomitant use of allopurinol during treatment with amoxicillin can increase the likelihood of allergic skin reactions.

Prolonged use may occasionally result in overgrowth of non-susceptible organisms.

The occurrence at the treatment initiation of a feverish generalised erythema associated with pustula may be a symptom of acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP). This reaction



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

requires Co-Amoxiclav for injection discontinuation and contraindicates any subsequent administration of amoxicillin.

Amoxicillin/clavulanic acid should be used with caution in patients with evidence of hepatic impairment.

Hepatic events have been reported predominantly in males and elderly patients and may be associated with prolonged treatment. These events have been very rarely reported in children. In all populations, signs and symptoms usually occur during or shortly after treatment but in some cases may not become apparent until several weeks after treatment has ceased. These are usually reversible. Hepatic events may be severe, and in extremely rare circumstances deaths have been reported. These have almost always occurred in patients with serious underlying disease or taking concomitant medications known to have the potential for hepatic effects.

Antibiotic-associated colitis has been reported with nearly all antibacterial agents including amoxicillin and may range in severity from mild to life threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of any antibiotics. Should antibiotic-associated colitis occur, amoxicillin/clavulanic acid should immediately be discontinued, a physician be consulted and an appropriate therapy initiated. Anti-peristaltic medicinal products are contraindicated in this situation.

Periodic assessment of organ system functions, including renal, hepatic and haematopoietic function is advisable during prolonged therapy.

Prolongation of prothrombin time has been reported rarely in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid. Appropriate monitoring should be undertaken when anticoagulants are prescribed concomitantly. Adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary to maintain the desired level of anticoagulation.

In patients with renal impairment, the dose should be adjusted according to the degree of impairment.

In patients with reduced urine output crystalluria has been observed very rarely, predominantly with parenteral therapy. During the administration of high doses of amoxicillin it is advisable to maintain adequate fluid intake and urinary output in order to reduce the possibility of amoxicillin crystalluria. In patients with bladder catheters, a regular check of patency should be maintained.

During treatment with amoxicillin, enzymatic glucose oxidase methods should be used whenever testing for the presence of glucose in urine because false positive results may occur with non-enzymatic methods.



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

The presence of clavulanic acid in Asmoclav-1.2 may cause a non-specific binding of IgG and albumin by red cell membranes leading to a false positive Coombs test.

There have been reports of positive test results using the Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid who were subsequently found to be free of *Aspergillus* infection. Cross-reactions with non-*Aspergillus* polysaccharides and polyfuranoses with Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test have been reported. Therefore, positive test results in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid should be interpreted cautiously and confirmed by other diagnostic methods.

4.5 INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION

Oral anticoagulants

Oral anticoagulants and penicillin antibiotics have been widely used in practice without reports of interaction. However, in the literature there are cases of increased international normalised ratio in patients maintained on acenocoumarol or warfarin and prescribed a course of amoxicillin. If co-administration is necessary, the prothrombin time or international normalised ratio should be carefully monitored with the addition or withdrawal of amoxicillin. Moreover, adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary.

Methotrexate

Penicillins may reduce the excretion of methotrexate causing a potential increase in toxicity.

Probenecid

Concomitant use of probenecid is not recommended. Probenecid decreases the renal tubular secretion of amoxicillin. Concomitant use of probenecid may result in increased and prolonged blood levels of amoxicillin but not of clavulanic acid.

Mycophenolate mofetil

In patients receiving mycophenolate mofetil, reduction in pre-dose concentration of the active metabolite mycophenolic acid (MPA) of approximately 50% has been reported following commencement of oral amoxicillin plus clavulanic acid. The change in pre-dose level may not accurately represent changes in overall MPA exposure. Therefore, a change in the dose of mycophenolate mofetil should not normally be necessary in the absence of clinical evidence of graft dysfunction. However, close clinical monitoring should be performed during the combination and shortly after antibiotic treatment.



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Limited data on the use of amoxicillin/clavulanic acid during pregnancy in humans do not indicate an increased risk of congenital malformations. In a single study in women with preterm, premature rupture of the foetal membrane it was reported that prophylactic treatment with amoxicillin/clavulanic acid may be associated with an increased risk of necrotising enterocolitis in neonates. Use should be avoided during pregnancy, unless considered essential by the physician.

Breastfeeding

Both substances are excreted into breast milk (nothing is known of the effects of clavulanic acid on the breast-fed infant). Consequently, diarrhoea and fungus infection of the mucous membranes are possible in the breast-fed infant, so that breast-feeding might have to be discontinued. The possibility of sensitisation should be taken into account. Amoxicillin/clavulanic acid should only be used during breast-feeding after benefit/risk assessment by the physician in charge.

4.7 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, undesirable effects may occur (e.g. allergic reactions, dizziness, convulsions), which may influence the ability to drive and use machines.

4.8 UNDESIRABLE EFFECTS

The most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) are diarrhoea, nausea and vomiting.

The ADRs derived from clinical studies and post-marketing surveillance with Asmoclav-1.2, sorted by MedDRA System Organ Class are listed below.

The following terminologies have been used in order to classify the occurrence of undesirable effects.

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Not known (cannot be estimated from the available data)

<u>Infections and infestations</u>	
Mucocutaneous candidosis	Common
Overgrowth of non-susceptible organisms	Not known
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	
Reversible leucopenia (including neutropenia)	Rare
Thrombocytopenia	Rare
Reversible agranulocytosis	Not known
Haemolytic anaemia	Not known
Prolongation of bleeding time and prothrombin time	Not known
<u>Immune system disorders</u>	
Angioneurotic oedema	Not known
Anaphylaxis	Not known
Serum sickness-like syndrome	Not known
Hypersensitivity vasculitis	Not known
<u>Nervous system disorders</u>	
Dizziness	Uncommon
Headache	Uncommon
Convulsions	Not known
Aseptic meningitis	Not known
<u>Vascular disorders</u>	
Thrombophlebitis	Rare
<u>Gastrointestinal disorders</u>	
Diarrhoea	Common
Nausea	Uncommon
Vomiting	Uncommon



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Indigestion	Uncommon
Antibiotic-associated colitis	Not known
<u>Hepatobiliary disorders</u>	
Rises in AST and/or ALT	Uncommon
Hepatitis	Not known
Cholestatic jaundice	Not known
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>	
Skin rash	Uncommon
Pruritus	Uncommon
Urticaria	Uncommon
Erythema multiforme	Rare
Stevens-Johnson syndrome	Not known
Toxic epidermal necrolysis	Not known
Bullous exfoliative-dermatitis	Not known
Acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP)	Not known
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	Not known
<u>Renal and urinary disorders</u>	
Interstitial nephritis	Not known
Crystalluria	Not known

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

4.9 OVERDOSE

Symptoms and signs of overdose

Gastrointestinal symptoms and disturbance of the fluid and electrolyte balances may be evident. Amoxicillin crystalluria, in some cases leading to renal failure, has been observed.

Convulsions may occur in patients with impaired renal function or in those receiving high doses.



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Amoxicillin has been reported to precipitate in bladder catheters, predominantly after intravenous administration of large doses. A regular check of patency should be maintained.

Treatment of intoxication

Gastrointestinal symptoms may be treated symptomatically, with attention to the water/electrolyte balance.

Amoxicillin/clavulanic acid can be removed from the circulation by haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group

Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors

Mechanism of action:

Amoxicillin is a semisynthetic penicillin (beta-lactam antibiotic) that inhibits one or more enzymes (often referred to as penicillin-binding proteins, PBPs) in the biosynthetic pathway of bacterial peptidoglycan, which is an integral structural component of the bacterial cell wall. Inhibition of peptidoglycan synthesis leads to weakening of the cell wall, which is usually followed by cell lysis and death.

Amoxicillin is susceptible to degradation by beta-lactamases produced by resistant bacteria and therefore the spectrum of activity of amoxicillin alone does not include organisms which produce these enzymes.

Clavulanic acid is a beta-lactam structurally related to penicillins. It inactivates some beta-lactamase enzymes thereby preventing inactivation of amoxicillin. Clavulanic acid alone does not exert a clinically useful antibacterial effect.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) is considered to be the major determinant of efficacy for amoxicillin.

Mechanisms of resistance

The two main mechanisms of resistance to amoxicillin/clavulanic acid are:

- Inactivation by those bacterial beta-lactamases that are not themselves inhibited by clavulanic acid, including class B, C and D.
- Alteration of PBPs, which reduce the affinity of the antibacterial agent for the target.

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,
Ph.:- +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Impermeability of bacteria or efflux pump mechanisms may cause or contribute to bacterial resistance, particularly in Gram-negative bacteria.

Breakpoints

MIC breakpoints for amoxicillin/clavulanic acid are those of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Organism	Susceptibility Breakpoints (µg/ml)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negative staphylococci ²	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negative Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positive Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Non-species related breakpoints ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ The reported values are for amoxicillin concentrations. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/l.

² The reported values are oxacillin concentrations.

³ Breakpoint values in the table are based on ampicillin breakpoints.

⁴ The resistant breakpoint of R>8 mg/l ensures that all isolates with resistance mechanisms are reported resistant.

⁵ Breakpoint values in the table are based on benzylpenicillin breakpoints.

The prevalence of resistance may vary geographically and with time for selected species, and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Commonly susceptible species



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)
MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Aerobic Gram-positive micro-organisms

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible)£

Coagulase-negative staphylococci (methicillin-susceptible)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes and other beta-haemolytic streptococci

Streptococcus viridans group

Aerobic Gram-negative micro-organisms

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae§

Pasteurella multocida

Anaerobic micro-organisms

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Species for which acquired resistance may be a problem

Aerobic Gram-positive micro-organisms

Enterococcus faecium §

Aerobic Gram-negative micro-organisms

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Inherently resistant organisms



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)
MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Aerobic Gram-negative micro-organisms

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Other micro-organisms

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Natural intermediate susceptibility in the absence of acquired mechanism of resistance.

£ All methicillin-resistant staphylococci are resistant to amoxicillin/clavulanic acid.

§ All strains with resistance to amoxicillin that is not mediated by beta-lactamases are resistant to amoxicillin/clavulanic acid.

¹ This presentation of amoxicillin/clavulanic acid may not be suitable for treatment of *Streptococcus pneumoniae* that are resistant to penicillin.

² Strains with decreased susceptibility have been reported in some countries in the EU with a frequency higher than 10%.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The pharmacokinetic results for studies in which amoxicillin/clavulanic acid was administered to groups of healthy volunteers as either 500 mg/100 mg or 1000 mg/200 mg given as a bolus intravenous injection are presented below.



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Mean (\pm SD) pharmacokinetic parameters

Bolus intravenous injection

Dose administered	Dose	Mean peak serum conc (μ g/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Urinary recovery (%; 0 to 6 h)
Amoxicillin					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Clavulanic acid					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8
AMX – amoxicillin, CA – clavulanic acid					

Distribution

About 25% of total plasma clavulanic acid and 18% of total plasma amoxicillin is bound to protein. The apparent volume of distribution is around 0.3-0.4 l/kg for amoxicillin and around 0.2 l/kg for clavulanic acid.

Following intravenous administration, both amoxicillin and clavulanic acid have been found in gall bladder, abdominal tissue, skin, fat, muscle tissues, synovial and peritoneal fluids, bile and pus. Amoxicillin does not adequately distribute into the cerebrospinal fluid.

From animal studies there is no evidence for significant tissue retention of drug-derived material for either component. Amoxicillin, like most penicillins, can be detected in breast milk. Trace quantities of clavulanic acid can also be detected in breast milk.

Both amoxicillin and clavulanic acid have been shown to cross the placental barrier.

Biotransformation

Amoxicillin is partly excreted in the urine as the inactive penicilloic acid in quantities equivalent to up to 10 to 25% of the initial dose. Clavulanic acid is extensively metabolized in man, and eliminated in urine and faeces, and as carbon dioxide in expired air.

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,
Ph.: +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Elimination

The major route of elimination for amoxicillin is via the kidney, whereas for clavulanic acid it is by both renal and non-renal mechanisms.

Amoxicillin/clavulanic acid has a mean elimination half-life of approximately one hour and a mean total clearance of approximately 25 l/h in healthy subjects. Approximately 60 to 70% of the amoxicillin and approximately 40 to 65% of the clavulanic acid are excreted unchanged in urine during the first 6 h after administration of a single 500/100 mg or a single 1000/200 mg bolus intravenous injection. Various studies have found the urinary excretion to be 50-85% for amoxicillin and between 27-60% for clavulanic acid over a 24 hour period. In the case of clavulanic acid, the largest amount of drug is excreted during the first 2 hours after administration.

Concomitant use of probenecid delays amoxicillin excretion but does not delay renal excretion of clavulanic acid.

Age

The elimination half-life of amoxicillin is similar for children aged around 3 months to 2 years and older children and adults. For very young children (including preterm newborns) in the first week of life the interval of administration should not exceed twice daily administration due to immaturity of the renal pathway of elimination. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

Renal impairment

The total serum clearance of amoxicillin/clavulanic acid decreases proportionately with decreasing renal function. The reduction in drug clearance is more pronounced for amoxicillin than for clavulanic acid, as a higher proportion of amoxicillin is excreted *via* the renal route. Doses in renal impairment must therefore prevent undue accumulation of amoxicillin while maintaining adequate levels of clavulanic acid.

Hepatic impairment

Hepatically impaired patients should be dosed with caution and hepatic function monitored at regular intervals.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, genotoxicity and toxicity to reproduction.

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,
Ph.: +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Repeat dose toxicity studies performed in dogs with amoxicillin/clavulanic acid demonstrate gastric irritancy and vomiting, and discoloured tongue.

Carcinogenicity studies have not been conducted with amoxicillin/clavulanic acid

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients:

Water for Injection (For Reconstitution)

6.2 Incompatibilities:

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Asmoclav-1.2 Intravenous should not be mixed with blood products, other proteinaceous fluids such as protein hydrolysates or with intravenous lipid emulsions. If prescribed concomitantly with an aminoglycoside, the antibiotics should not be mixed in the syringe, intravenous fluid container or giving set because loss of activity of the aminoglycoside can occur under these conditions.

Asmoclav-1.2 solutions should not be mixed with infusions containing glucose, dextran or bicarbonate.

6.3 Shelf life:

2 years

6.4 Special precautions for storage:

Store below 30°C. Protect from light.

Store in the original package to protect from moisture.

Keep the medicine out of reach of children.

After Reconstitution: Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2-3 hours at 25°C, or 8 hours at 5°C

6.5 Nature and contents of container:

A white to off white powder filled in 20 ml USP type-I transparent glass vial with 20 ml sterile water for injection embedded in PVC tray. Such one vial packed in a printed unit carton along with package insert.



Laboratories Ltd.
(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

**(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)
MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)**

6.6 Special Precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER:

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Registered Office: A-19, 1st floor,

Gazipur Village, Delhi-110096.

Ph.:- +91-120-4516710 INDIA

Email: info@asmohlab.com,

Web: www.asmohlab.com

8. MANUFACTURER NAME:

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Village- Sandoli, Nalagarh Road,

Baddi, Distt. Solan, H.P. (India)

E-mail: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

9. MARKETING AUTHORISATION NUMBER:

---NA--

**10. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE
AUTHORISATION: ---NA--**

11. DATE OF REVISION OF THE TEXT: 05/2023

12. DOSIMETRY: NotApplicable

13. CONDITION OF PRESCRIPTION AND DELIVERY: LIST I



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2
(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)
MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MEDICAMENT

Marque: ASMOCLAV-1.2

Nom générique : CO-AMOXICLAV POUR INJECTION BP 1.2 g

Dosage de la force : 1.2 g

Forme posologique : Poudre pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Déclaration qualitative

Composition

Chaque flacon contient :

Amoxicilline sodique BP

Éq. à l'amoxicilline 1.0 g

Clavulanate de potassium BP

Éq. à l'acide clavulanique 0.2 g

Durée de vie : 24 mois à compter de la date de fabrication **Taille du lot:**20000 flacons

Sr. Non.	Nom des ingrédients	Spécification	Qté./Fiole	Qté. Obligatoire pour lot	Les usages
Ingrédient pharmaceutique actif :					
	Mélange stérile d'amoxicilline sodique et de clavulanate de potassium.	BP	1350 mg	27.0 Kg	Actif
Excédents: Nil					
Abréviations: BP: Pharmacopée Britannique, IHS: Spécifications Internes.					

Protocole:BP

La description: Une poudre blanche à blanc cassé remplie dans un flacon en verre transparent USP type-I de 20 ml, scellé avec un bouchon en caoutchouc butyle de 20 mm et un joint rabattable.

Poids de remplissage moyen : 1350 mg ± 10%

3. FORMULAIRE PHARMACEUTIQUE : Poudre pour injection

Co-Amoxiclav pour injection : Poudre blanche à blanc cassé

Diluant (eau pour préparations injectables) : solution limpide incolore à jaune pâle

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,

Ph.:- +91-120-4516710, **Email:** info@asmohlab.com, **Web:** www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

3.1 Classe thérapeutique : Combinaisons de pénicillines, incl. inhibiteurs de bêta-lactamase

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Asmoclav-1.2 est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant:

- Infections graves de l'oreille, du nez et de la gorge (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite lorsqu'elles s'accompagnent de signes et de symptômes systémiques graves)
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique (diagnostiquée adéquatement)
- Pneumonie acquise dans la communauté
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous en particulier cellulite, morsures d'animaux, abcès dentaires sévère avec cellulite étendue
- Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite
- Infections intra-abdominales
- Infections génitales féminines.
- Prophylaxie contre les infections associées aux interventions chirurgicales majeures chez l'adulte, telles que celles impliquant :
 - Tube digestif
 - Cavité pelvienne
 - Tête et cou
 - Chirurgie des voies biliaires

Il faut tenir compte des directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

La dose d'Asmoclav-1.2 qui est choisie pour traiter une infection individuelle doit prendre en compte :

- Les agents pathogènes attendus et leur susceptibilité probable aux agents antibactériens
- La gravité et le site de l'infection
- L'âge, le poids et la fonction rénale du patient comme indiqué ci-dessous

Cette poudre pour solution injectable/pour perfusion Asmoclav-1.2 fournit une dose quotidienne totale de 3000 mg d'amoxicilline et 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'ils sont administrés selon les recommandations ci-dessous.



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

S'il est considéré qu'une dose quotidienne plus élevée d'amoxicilline est nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation intraveineuse de Co-Amoxiclav pour injection afin d'éviter l'administration de doses quotidiennes inutilement élevées d'acide clavulanique.

La durée du traitement doit être déterminée par la réponse du patient. Certaines infections nécessitent des périodes de traitement plus longues. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans examen du traitement prolongé).

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Pour le traitement des infections : 1000 mg/ 200 mg toutes les 8 heures.

Enfants < 40 kg

Doses recommandées :

- Enfant de 3 mois et plus : 25 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures
- Enfant de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg : 25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.

Âgé

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Doser avec prudence et surveiller la fonction hépatique à intervalles réguliers

Mode d'administration

Amoxiclav-1.2 est à usage intraveineux. La solution pour injection IV est obtenue en ajoutant au flacon 20 ml du solvant fourni.

Asmoclav-1.2 peut être administré soit par injection intraveineuse lente sur une durée de 3 à 4 min directement dans une veine, soit via un tube goutte-à-goutte, soit par perfusion sur 30 à 40 min. Asmoclav-1.2 ne convient pas à l'administration intramusculaire.

Les enfants âgés de moins de 3 mois doivent recevoir Asmoclav-1.2 par perfusion uniquement.

4.3 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité aux substances actives, à l'une des pénicillines ou à l'un des excipients.

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,

Ph.: +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère à un autre agent bêta-lactamine.
- Antécédent D'ictère/insuffisance hépatique dû à l'amoxicilline/acide clavulanique.

4.4 MISES EN GARDE PARTICULIÈRES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant d'initier un traitement par amoxicilline/acide clavulanique, une enquête approfondie doit être menée concernant les réactions d'hypersensibilité antérieures aux pénicillines, céphalosporines ou autres bêta-lactamines.

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 et chez les personnes atypiques. En cas de survenue d'une réaction allergique, le traitement par amoxicilline/acide clavulanique doit être interrompu et un traitement alternatif approprié doit être instauré.

Cette présentation d'Co-Amoxiclav pour injection peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque élevé que les agents pathogènes présumés présentent une résistance aux bêta-lactamines qui n'est pas médiée par des bêta-lactamases susceptibles d'être inhibées par l'acide clavulanique. Comme aucune donnée spécifique pour T>MIC n'est disponible et que les données pour des présentations orales comparables sont limitées, cette présentation (sans amoxicilline supplémentaire) peut ne pas convenir au traitement de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale chez ceux recevant des doses élevées.

L'amoxicilline/l'acide clavulanique doivent être évités 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 concomitante d'Allopurinol pendant le traitement par l'amoxicilline peut augmenter le risque de réactions allergiques cutanées.

Une utilisation prolongée peut parfois entraîner une prolifération d'organismes non sensibles. La survenue à l'initiation du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à une pustule

peut être un symptôme de pustulose exanthématique aiguë généralisée



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

(PEAG). Cette Réaction Nécessite L'arrêt Co-Amoxiclav pour injection et contre-indique toute administration ultérieure d'amoxicilline.

L'association Amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique.

Des événements hépatiques ont été rapportés principalement chez les hommes et les patients âgés et peuvent être associés à un traitement prolongé. Ces Événements Ont Été très rarement rapportés chez les enfants. Dans toutes les populations, les signes et symptômes surviennent généralement pendant ou peu après le traitement, mais dans certains cas, ils peuvent n'apparaître 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.

La colite associée aux antibiotiques a été signalée avec presque tous les agents antibactériens, y compris l'amoxicilline, et sa gravité peut varier de légère à mortelle. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue d'une colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit être immédiatement arrêtée, un médecin doit être consulté et un traitement approprié initié. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

Une évaluation périodique des fonctions des systèmes organiques, y compris les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique, est recommandée pendant un traitement prolongé.

Un allongement du temps de Quick a été rarement rapporté chez des patients recevant amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être entreprise lorsque des anticoagulants sont prescrits de façon concomitante. Des ajustements de la dose d'anticoagulants oraux peuvent être nécessaires pour maintenir le niveau. In patients with renal impairment, the dose should be adjusted according to the degree of impairment.

Chez les patients présentant un débit urinaire réduit, 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



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

débit urinaire adéquatsafinde réduire la possibilité de cristallurie d'amoxicilline.Chez les patients porteurs de sondes vésicales, un contrôlerégulier de la perméabilité doit êtremaintenu.

Pendant le traitement par l'amoxicilline, des méthodes enzymatiques à la glucose oxydase doivent être utilisées chaque fois que l'on recherche la présence de glucose dans l'urine, car des résultats faussement positifs peuvent survenir avec des méthodes non enzymatiques.

La présence d'acide clavulanique dans Asmoclav-1.2 peut provoquer une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine par les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.

Il y a eu des rapports de résultats de test positifs utilisant le test Platelia *Aspergillus* EIA des Laboratoires Bio-Rad chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique qui se sont par la suite avérés indemnes d'infection à *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses non *Aspergillus* avec le test Platelia *Aspergillus* EIA des laboratoires Bio-Rad ont été rapportées. Par conséquent, les résultats positifs des tests chez les patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

4.5 INTERACTION AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux et les antibiotiques pénicillines ont été largement utilisés dans la pratique sans rapport d'interaction. Cependant, dans la littérature, il existe des cas d'augmentation du rapport international normalisé chez des patients maintenus sous acénocoumarol et warfarine et ayant reçu une cure d'amoxicilline. Si une 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. De plus, des ajustements de la dose d'anticoagulants oraux peuvent être nécessaires.

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion du méthotrexate, entraînant une augmentation potentielle de la toxicité.

Probénécide



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

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

Mycophénolatemofétil

Chez les patients recevant du mycophénolate mofétil, une réduction de la concentration pré-dose du métabolite actif acide mycophénolique (MPA) d'environ 50 % a été rapportée après le début de l'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. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas être nécessaire en l'absence de preuve clinique de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance clinique étroite doit être réalisée pendant l'association et peu de temps après le traitement antibiotique.

4.6 FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Des données limitées sur l'utilisation d'amoxicilline/acide clavulanique pendant la grossesse chez l'homme n'indiquent pas un risque accru de malformations congénitales. Dans une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée de la membrane fœtale, il a été rapporté que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pouvait être associé à un risque accru d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, sauf si elle est considérée comme essentielle par le médecin.

Allaitement maternel

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne sait rien des effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité). Par conséquent, des diarrhées et des infections fongiques des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité, de sorte que l'allaitement pourrait devoir être interrompu. La possibilité de sensibilisation doit être prise en compte. L'association amoxicilline/acide clavulanique ne doit être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

4.7 EFFETS SUR LA CAPACITÉ À CONDUIRE ET À UTILISER DES MACHINES

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, des effets indésirables peuvent survenir (par exemple, réactions allergiques, vertiges, convulsions), qui peuvent influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables (EIM) les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables dérivés des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation avec Asmoclav-1.2, triés par classe de systèmes d'organes MedDRA sont répertoriés ci-dessous.

Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'apparition d'effets indésirables.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

<u>Infections et infestations</u>	
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)	
Candidose cutanéomuqueuse	Commun
Prolifération d'organismes non sensibles	Pas connu
<u>Troubles sanguins et lymphatiques</u>	
Leucopénie réversible (dont la neutropénie)	Rare
Thrombocytopénie	Rare
Agranulocytose réversible	Pas connu
Anémie hémolytique	Pas connu
Allongement du temps de saignement et du temps de prothrombine	Pas connu
<u>Troubles du système immunitaire</u>	
oedème angioneurotique	Pas connu

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,

Ph.: +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Anaphylaxie	Pas connu
Syndrome de type maladiesérique	Pas connu
Vascularited'hypersensibilité	Pas connu
<u>Troubles du systèmenerveux</u>	
Vertiges	Rare
Mal de tête	Rare
Convulsions	Pas connu
Méningiteaseptique	Pas connu
<u>Troubles vasculaires</u>	
Thrombophlébite	Rare
<u>Problèmes gastro-intestinaux</u>	
La diarrhée	Commun
La nausée	Rare
Vomissement	Rare
Indigestion	Rare
Coliteassociée aux antibiotiques	Pas connu
<u>Troubles hépatobiliaires</u>	
Hausse de l'AST et/ou de l'ALT	Rare
Hépatite	Pas connu
Ictèrecholestatique	Pas connu
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	
Démangeaison de la peau	Rare
Prurit	Rare
Urticaire	Rare
Érythèmepolymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Pas connu
Nécrolyse épidermique toxique	Pas connu
Dermatite exfoliative bulleuse	Pas connu
Pustulose exanthème aiguë généralisée (PEAG)	Pas connu
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et	Pas connu

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,

Ph.:- +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

symptômes systémiques (DRESS)	
<u>Troubles rénaux et urinaires</u>	
Néphrite interstitielle	Pas connu
Cristallurie	Pas connu

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté.

4.9 SURDOSAGE

Symptômes et signes de surdosage

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.

Des convulsions peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez ceux percevant des doses élevées.

Il a été rapporté que l'amoxicilline précipite dans les cathéters vésicaux, principalement lors de l'administration intraveineuse de fortes doses. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être maintenu.

Traitement de l'intoxication

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

L'amoxicilline/l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique

Combinaisons de pénicillines, incl. inhibiteurs de bêta-lactamase

Mechanism of action:

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique bêta-lactamine) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent appelée protéines de liaison à la pénicilline, PBP) dans la voie de biosynthèse du peptidoglycane bactérien, qui est un composant structurel intégral de la



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane conduit à l'affaiblissement de la paroi cellulaire, qui est généralement suivi de la lyse cellulaire et de la mort.

L'amoxicilline est sensible à la dégradation par les bêta-lactamases produites par des bactéries résistantes et, par conséquent, le spectre d'activité de l'amoxicilline seule n'inclut pas les organismes qui produisent ces enzymes.

L'acide clavulanique est un bêta-lactamine structurellement apparenté aux pénicillines. Il inactive certaines enzymes bêta-lactamases, empêchant ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique seul n'exerce pas d'effet antibactérien cliniquement utile.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > MIC$) est considéré comme le principal déterminant de l'efficacité de l'amoxicilline.

Mechanisms of resistance

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

- Inactivation par les bêta-lactamases bactériennes qui ne sont pas elles-mêmes inhibées par l'acide clavulanique, y compris les classes B, C et D.
- Altération des PBP, qui réduisent l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou des mécanismes de pompe à efflux peut provoquer ou contribuer à une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries Gram-négatives.

Points d'arrêt

Les seuils de CMI pour l'amoxicilline/l'acide clavulanique sont ceux du Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST)

Organisme	Points de rupture de la sensibilité ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensible	Intermédiaire	Résistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylocoques coagulase négative ²	≤ 0.25		> 0.25

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,

Ph.: +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com

**Laboratories Ltd.**(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)**MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)**

<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Entérobactéries ^{1,4}	-	-	> 8
Anaérobies à Gram négatif ¹	≤ 4	8	> 8
Anaérobies à Gram positif ¹	≤ 4	8	> 8
Points de rupture non liés à l'espèce ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Les valeurs rapportées concernent les concentrations d'amoxicilline. Pour les tests de sensibilité, la concentration en acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.

² Les valeurs rapportées sont des concentrations d'oxacilline.

³ Les valeurs des points d'arrêt dans le tableau sont basées sur les points d'arrêt de l'ampicilline.

⁴ Le seuil de résistance de R>8 mg/l garantit que tous les isolats présentant des mécanismes de résistance sont déclarés résistants.

⁵ Les valeurs des points d'arrêt dans le tableau sont basées sur les points d'arrêt de la benzyl pénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et dans le temps pour des espèces sélectionnées, et des informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections graves. Si nécessaire, l'avis d'un expert doit être recherché lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

Espèces généralement sensiblesMicro-organismes aérobies à Gram positif*Enterococcus faecalis**Gardnerella vaginalis**Staphylococcus aureus* (sensible à la méthicilline) & Coagulase-negative staphylococci (sensible à la méthicilline) *Streptococcus**agalactiae**Streptococcus pneumoniae*¹*Streptococcus pyogenes* et autres streptocoques bêta-hémolytiques*Streptococcus viridans* grouperMicro-organismes aérobies à Gram négatif*Actinobacillus actinomycetemcomitans**Capnocytophaga* spp.

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,

Ph.: +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)
MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Eikenellacorrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae§

Pasteurella multocida

Micro-organismes anaérobies

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème

Micro-organismesaérobies à Gram positif

Enterococcus faecium §

Micro-organismes aérobies à Gram négatif

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Organismes intrinsèquement résistants

Micro-organismesaérobies à Gram négatif

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Autres micro-organismes

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,

Ph.:- +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

§ Susceptibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme de résistance acquis.

£ Tous les staphylocoques résistants à méthicilline sont résistants à la l'amoxicilline/acide clavulanique.

§ Toutes les souches présentant une résistance à l'amoxicilline qui n'est pas médiée par les bêta-lactamases sont résistantes à l'amoxicilline/acide clavulanique.

¹ Cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique peut ne pas convenir au traitement des Streptococcus pneumoniae résistants à la pénicilline.

² Des souches présentant une sensibilité réduite ont été signalées dans certains pays de l'UE avec une fréquence supérieure à 10 %.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les résultats pharmacocinétiques des études dans lesquelles amoxicilline/acide clavulanique ont été administrés à des groupes de volontaires sains à raison de 500 mg/100 mg ou de 1000 mg/200 mg administrés en bolus intraveineux sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm ET)						
<i>Injection intraveineuse en bolus</i>						
Dose administrée	Dose	Pic de concentration sérique moyen (μ g/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Récupération urinaire (% , 0 à 6 h)	
Amoxicilline						
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5	
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4	
Acide clavulanique						
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0	
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8	
AMX – Amoxicilline, CA – Acide clavulanique						

Regd. Office: A-19, 1st floor, Gazipur Village, Delhi- 110096, INDIA,

Ph.: - +91-120-4516710, Email: info@asmohlab.com, Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g) MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

Distribution

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines. Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3-0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été trouvés dans la vésicule biliaire, les tissus abdominaux, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas de manière adéquate dans le liquide céphalo-rachidien.

D'après les études sur les animaux, il n'y a aucune preuve d'une rétention tissulaire significative de matériel dérivé du médicament pour l'un ou l'autre des composants. L'amoxicilline, comme la plupart des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique peuvent également être détectées dans le lait maternel.

Il a été démontré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire.

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans les urines sous forme d'acide pénicilloïque inactif en quantités équivalant jusqu'à 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans l'urine et les fèces, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline se fait par le rein, alors que pour l'acide clavulanique, elle se fait à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'association amoxicilline/ acide clavulanique a une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/h chez les sujets sains. 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'une injection intraveineuse unique de 500/100 mg ou d'un bolus unique de 1000/200 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire était de 50 à 85 % pour l'amoxicilline et de 27 à 60 % pour l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la plus grande quantité de médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

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

Âge

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire pour les enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans et les enfants plus âgés et les adultes. Pour les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés) au cours de la première semaine de vie, l'intervalle d'administration ne doit pas dépasser deux administrations par jour en raison de l'immaturation de la voie rénale d'élimination. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, des précautions doivent être prises dans la sélection de la dose, et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'amoxicilline/ acide clavulanique diminue proportionnellement avec la diminution de la fonction rénale. La réduction de la clairance du médicament est plus prononcée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, car une proportion plus élevée d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. Les doses encas d'insuffisance rénale doivent donc empêcher l'accumulation excessive d'amoxicilline tout en maintenant des niveaux adéquats d'acide clavulanique.

Insuffisance hépatique

Les patients insuffisants hépatiques doivent être traités avec prudence et la fonction hépatique surveillée à intervalles réguliers.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction.

Des études de toxicité à doses répétées réalisées chez le chien avec de l'amoxicilline/ acide clavulanique ont démontré une irritation gastrique et des vomissements, ainsi qu'une décoloration de la langue.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'amoxicilline/l'acide clavulanique.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients :

Eau pour injection (pour la reconstitution)



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)

MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)

6.2 Incompatibilités :

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Asmoclav-1.2 intraveineux ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins, d'autres fluides protéiques tels que des hydrolysats de protéines ou avec des émulsions lipidiques intraveineuses. S'ils sont prescrits en même temps qu'un aminoside, les antibiotiques ne doivent pas être mélangés dans la seringue, le flacon de liquide intraveineux ou le kit de perfusion car une perte d'activité de l'aminoside peut survenir dans ces conditions.

Les solutions d'Asmoclav-1.2 ne doivent pas être mélangées avec des perfusions contenant du glucose, du dextran ou du bicarbonate.

6.3 Durée de conservation :

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation:

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Gardez le médicament hors de portée des enfants.

Après reconstitution : la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 2 à 3 heures à 25 °C ou 8 heures à 5 °C

6.5 Nature et contenu de l'emballage:

Une poudre blanche à blanc cassé remplie dans un flacon en verre transparent USP de type I de 20 ml avec 20 ml d'eau stérile pour injection intégrée dans un plateau en PVC. Un tel flacon emballé dans un carton unitaire imprimé avec une notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations:

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales

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

ASMOH LABORATORIES LIMITED

Registered office: A-19, 1st floor, A-19, 1st floor,

Gazipur Village, Delhi-110096.

Ph.: +91-120-4516710 INDIA

Email: info@asmohlab.com,

Web: www.asmohlab.com



Laboratories Ltd.

(A Division of ASMOH Group)
WHO-cGMP ISO CERTIFIED COMPANY

ASMOCLAV-1.2

**(CO-AMOXICLAV FOR INJECTION BP 1.2 g)
MODULE-I (ADMINISTRATIVE INFORMATION)**

8. NOM DU FABRICANT : ASMOH

LABORATORIES LIMITED

Vill. Sandoli, Nalagarh Road, Baddi,

Distt. Solan, H.P. (India)

E-mail: info@asmohlab.com

Web: www.asmohlab.com

9. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

---NA--

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

---NA--

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE : 05/2023

12. DOSIMÉTRIE : N'est pas applicable

13. CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE LIVRAISON : LISTE I