

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Amoxicilline..... 500 mg

Sous forme d'amoxicilline trihydratée

Acide clavulanique..... 62,5 mg

sous forme de clavulanate de potassium

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
otite moyenne aiguë,
exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
pneumonie aiguë communautaire,
cystite,
pyélonéphrite,
infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire
sévère avec propagation de cellulite,
infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses sont exprimées en quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel.

La dose d'AUGMENTIN choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4),
la sévérité et le foyer de l'infection,
l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

L'utilisation d'autres formulations d'AUGMENTIN (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et - ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Pour l'adulte et l'enfant ≥ 40 kg, cette formulation d'AUGMENTIN fournit une dose quotidienne totale de 2000 mg d'amoxicilline/250 mg d'acide clavulanique, en deux prises quotidiennes, et 3000 mg d'amoxicilline/375 mg d'acide clavulanique, en trois prises quotidiennes, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Pour l'enfant < 40 kg, cette formulation d'AUGMENTIN fournit une dose quotidienne maximale de 1600-3000 mg d'amoxicilline/200-400 mg

d'acide clavulanique, lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation d'AUGMENTIN afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex., ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical (voir rubrique 4.4 sur le traitement prolongé).

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Doses recommandées :

dose standard (pour toutes les indications) : 1000 mg/125 mg trois fois par jour ;
dose plus faible - (en particulier pour les infections de la peau et des tissus mous, et les sinusites non sévères) : 1000 mg/125 mg deux fois par jour.

Enfants < 40 kg

Chez l'enfant, utiliser AUGMENTIN en comprimé, suspension ou sachet pédiatrique.

Dose recommandée :

de 40 mg/5 mg/kg/jour à 80 mg/10 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/375 mg par jour) en trois prises, selon la sévérité de l'infection.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, l'utilisation de formulations d'AUGMENTIN ayant un rapport entre amoxicilline et acide clavulanique de 8/1 n'est pas recommandée, car aucune recommandation d'adaptation posologique n'est disponible.

Patients insuffisants hépatiques

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

AUGMENTIN est destiné à une administration orale.

Prendre le médicament en début de repas, afin de réduire au maximum le risque d'intolérance gastro-intestinale et d'améliorer l'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique.

Le traitement peut être débuté par voie parentérale selon le RCP de la formulation IV et poursuivi avec une formulation pour administration orale.

4.3. Contre-indications

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

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

Antécédent d'ictère/atteinte hépatique lié à l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales (dont des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables cutanées graves) ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute

manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un autre traitement adapté.

En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, selon les recommandations officielles.

Cette formulation d'AUGMENTIN peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêta-lactamines, sans médiation par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette formulation peut ne pas convenir pour traiter *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées (voir rubrique 4.8).

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.

L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par amoxicilline peut augmenter la probabilité de survenue de réactions cutanées allergiques.

L'utilisation prolongée d'AUGMENTIN peut dans certains cas entraîner un développement excessif d'organismes non sensibles.

La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par AUGMENTIN, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques (voir rubrique 4.8).

Une colite associée aux antibiotiques a été observée avec pratiquement tous les agents antibactériens ; sa sévérité est variable, de légère à menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (voir rubrique 4.2).

De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité (voir rubrique 4.9).

Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs.

La présence d'acide clavulanique dans AUGMENTIN peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.

Il a été rapporté une positivité du test d'épreuve immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par *Aspergillus*. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non-*Aspergillus* ont été signalés lors du test de dosage immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

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

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines et aucune interaction n'a été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Probénécide

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique.

Mycophénolate mofétil

Chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérococolite nécrisante chez les nouveau-nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin la considère nécessaire.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement.

L'association amoxicilline-acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements.

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

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

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

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

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

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

Infections et infestations	
Candidose cutanéomuqueuse	Fréquent
Développement excessif d'organismes non sensibles	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Leucopénie réversible (y compris neutropénie)	Rare
Thrombocytopénie	Rare
Agranulocytose réversible	Fréquence indéterminée
Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée
Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick ¹	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire¹⁰	
Œdème de Quincke	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Maladie sérique	Fréquence indéterminée
Vascularite d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Étourdissements	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Hyperactivité réversible	Fréquence indéterminée
Convulsions ²	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Très fréquent
Nausée ³	Fréquent
Vomissements	Fréquent

Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques ⁴	Fréquence indéterminée
Glossophytie	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT ⁵	Peu fréquent
Hépatite ⁶	Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique ⁶	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané⁷	
Éruption cutanée	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Épidermolyse nécrosante suraiguë	Fréquence indéterminée
Dermatite bulleuse ou exfoliatrice	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ⁹	Fréquence indéterminée
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie ⁸	Fréquence indéterminée
¹ Voir rubrique 4.4 ² Voir rubrique 4.4 ³ Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Les manifestations gastro-intestinales peuvent être atténuées en prenant AUGMENTIN au début d'un repas. ⁴ Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4) ⁵ Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue. ⁶ Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4). ⁷ En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4). ⁸ Voir rubrique 4.9 ⁹ Voir rubrique 4.4 ¹⁰ Voir rubriques 4.3 et 4.4	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes de surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles.

Des cas de cristallurie conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale ont été observés sous amoxicilline (voir rubrique 4.4).

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou ceux recevant des doses élevées.

Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêta-lactamase, code ATC : J01CR02.

Mécanisme d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semisynthétique (antibiotique de la famille des bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaire.

L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêta-lactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > CMI$) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.

Mécanismes de résistance

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

Inactivation par les bêta-lactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D.

Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

Valeurs critiques

Les concentrations critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Organisme	Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml)		
	Sensible	Sensibilité intermédiaire	Résistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylocoques négatifs pour la coagulase ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
Streptocoque des groupes A, B, C, G 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
Concentrations critiques indépendantes de l'espèce ¹	≤ 2	4-8	> 8
¹ Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les essais de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l. ² Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'oxacilline. ³ Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de l'ampicilline. ⁴ La concentration critique de résistance R > 8 mg/l garantit que tous les isolats ayant des mécanismes de résistance sont signalés comme résistants. ⁵ Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de la benzylpénicilline.			

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

Classes
<u>Espèces habituellement sensibles</u>
Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline) ⁵ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> et autres streptocoques bêta-hémolytiques Groupe des <i>Streptococcus viridans</i>
Aérobies à Gram négatif <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Pasteurella multocida</i> Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Espèces inconstamment sensibles</u> (Résistance acquise > 10 %) Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecium</i> [§] Aérobies à Gram négatif <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Espèces naturellement résistantes</u> Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Autres <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance. [£] Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique. ¹ Il est possible que cette formulation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de <i>Streptococcus pneumoniae</i> résistant à la pénicilline (voir rubriques 4.2 et 4.4). ² L'existence de certaines souches de sensibilité diminuée a été rapportée dans certains pays de l'Union Européenne avec une fréquence supérieure à 10%.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'amoxicilline et l'acide clavulanique sont totalement dissociés en solution aqueuse à pH physiologique. Ces deux composants sont rapidement absorbés après administration orale.

L'absorption de l'amoxicilline/acide clavulanique est améliorée lorsque le médicament est pris en début de repas. Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70 %. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ une heure dans chaque cas.

Les résultats pharmacocinétiques d'une étude, dans laquelle l'association amoxicilline/acide clavulanique (poudre pour suspension buvable en sachet 1000 mg/125 mg, trois fois par jour) était administrée à jeun à des groupes de volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± DS)					
Substances actives	Dose	C _{max}	T _{max} *	ASC _(0-∞)	T 1/2
Administrées	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilline					
AMX/AC 1000 mg/125 mg	1000	14,4 ±3,1	1,5 (0,75-2,0)	38,2 ± 8,0	1,1 ±0,2
Acide clavulanique					
AMX/AC 1000/125 mg	125	3,2 ±0,85	1,0 (0,75-1,0)	6,3 ±1,8	0,91 ±0,09
AMX – amoxicilline, AC – acide clavulanique * Médiane (intervalle)					

Les concentrations sériques d'amoxicilline et d'acide clavulanique obtenues avec l'association amoxicilline/acide clavulanique sont similaires à celles obtenues après administration orale de doses équivalentes d'amoxicilline ou d'acide clavulanique seuls.

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 à 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 détectés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament, pour l'un ou l'autre constituant. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique sont également trouvées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Il a été montré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'association amoxicilline/acide clavulanique possède 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 l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration de comprimés uniques d'AUGMENTIN 250 mg/125 mg ou 500 mg/125 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est 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 majeure partie du médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline, mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique (voir rubrique 4.5).

Age

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

Sexe

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

Patients insuffisants rénaux

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Une réduction plus prononcée de la clairance du médicament est observée pour l'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique, car une proportion supérieure d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit donc être sélectionnée de manière à éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant une concentration adéquate d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Patients insuffisants hépatiques

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.

Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec AUGMENTIN ou ses constituants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : crospovidone, silice colloïdale hydratée, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose faiblement substituée.

Pelliculage : OPADRY OY-S-7300 ou SEPIFILM 805 blanc (hypromellose, macrogol 4000, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16, 20, 24, 40 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23 RUE FRANCOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

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

34009 353 370 2 3 : 16 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

34009 353 371 9 1 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

34009 353 372 5 2 : 24 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

34009 353 373 1 3 : 40 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

34009 353 374 8 1 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées

(Aluminium/Aluminium).

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

Date de première autorisation : 19/01/2000

Date de dernier renouvellement : 19/01/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

17 avril 2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AUGMENTIN 500 mg/62.5 mg, film-coated tablet (amoxicillin/clavulanic acid ratio: 8:1)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Amoxicillin.....500 mg
As amoxicillin trihydrate
Clavulanic acid62.5 mg
As potassium clavulanate

For one film-coated tablet.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

AUGMENTIN is indicated for the treatment of the following infections in adults and children (see sections 4.2, 4.4 and 5.1):

acute bacterial sinusitis (adequately diagnosed),
acute otitis media,
exacerbation 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.

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

4.2. Posology and method of administration

Posology

Doses are expressed in terms of amoxicillin/clavulanic acid content, except when doses are stated in terms of an individual component.

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

the expected pathogens and their likely susceptibility to antibacterial agents (see section 4.4),
the severity and the site of the infection,
the age, weight and renal function of the patient (see below).

The use of other formulations of AUGMENTIN (e.g. those that provide higher doses of amoxicillin and/or different ratios of amoxicillin to clavulanic acid) should be considered, as necessary (see sections 4.4 and 5.1).

For adults and children ≥ 40 kg, this formulation of AUGMENTIN provides a total daily dose of 2000 mg amoxicillin/250 mg clavulanic acid with twice daily dosing and 3000 mg amoxicillin/375 mg clavulanic acid with three times daily dosing, when administered as recommended below. For children < 40 kg, this formulation of AUGMENTIN provides a maximum daily dose of 1600-3000 mg amoxicillin/200-400 mg clavulanic acid, when administered as recommended below. If a higher daily dose of amoxicillin is considered necessary, it is recommended that another formulation of AUGMENTIN be selected in order to avoid unnecessary administration of high daily doses of clavulanic acid (see sections 4.4 and 5.1).

The duration of treatment will depend on the patient's response to treatment. Some infections (e.g. osteomyelitis) require prolonged treatment. Treatment should not be extended beyond 14 days without medical advice (see section 4.4 regarding prolonged treatment).

Adults and children ≥ 40 kg

Recommended doses:

standard dose (for all indications): 1000 mg/125 mg three times a day;

lower dose – (particularly for skin and soft tissue infections and non-severe sinusitis): 1000 mg/125 mg twice a day.

Children < 40 kg

In children, use AUGMENTIN tablets, suspension or paediatric sachets.

Recommended dose:

from 40 mg/5 mg/kg/day to 80 mg/10 mg/kg/day (without exceeding 3000 mg/375 mg per day) in three doses, depending on the severity of the infection.

Elderly

No dose adjustment is considered necessary.

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with creatinine clearance (CrCl) greater than 30 mL/min.

In patients with creatinine clearance less than 30 mL/min, the use of AUGMENTIN formulations with a ratio of amoxicillin to clavulanic acid of 8:1 is not recommended, as no dose adjustment recommendations are available.

Hepatic impairment

Use with caution and monitor liver function regularly (see sections 4.3 and 4.4).

Method of administration

Augmentin is for oral administration.

Take the medicinal product at the start of a meal to minimise the risk of gastrointestinal intolerance and to improve absorption of amoxicillin/clavulanic acid.

Treatment can be started parenterally according to the SmPC of the IV formulation and continued with an oral formulation.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to penicillins or to any of the excipients listed in section 6.1.

History of a severe immediate hypersensitivity reaction (e.g. anaphylaxis) to another beta-lactam agent (e.g. a cephalosporin, carbapenem or monobactam).

History of jaundice/hepatic impairment due to amoxicillin/clavulanic acid (see section 4.8).

4.4. Special warnings and precautions for use

Before initiating treatment with amoxicillin/clavulanic acid, a thorough history must be taken to look for previous hypersensitivity reactions to penicillins, cephalosporins or other beta-lactam agents (see sections 4.3 and 4.8).

Severe and occasionally fatal hypersensitivity reactions (including anaphylactic reactions and serious adverse skin reactions) have been observed in patients on penicillin therapy. These reactions are more likely to occur in patients 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 event of proven infection by amoxicillin-sensitive organisms, consideration should be given to replacing combined amoxicillin/clavulanic acid with amoxicillin, in accordance with official recommendations.

This formulation of AUGMENTIN may not be suitable when there is a high risk that the expected pathogens are resistant to beta-lactam agents, without mediation by beta-lactamases sensitive to inhibition by clavulanic acid. This formulation may not be suitable for treating penicillin-resistant *S. pneumoniae*.

Convulsions may occur in patients with renal impairment or in patients receiving high doses (see section 4.8).

Combined 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.

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

Prolonged use of AUGMENTIN may in some cases result in overgrowth of non-susceptible organisms.

The occurrence, at the start of treatment, of generalised erythema with fever together with pustules may be a symptom of acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) (see section 4.8). This reaction requires discontinuation of AUGMENTIN treatment and contraindicates any future use of amoxicillin in the patient.

Amoxicillin/clavulanic acid in combination should be used with caution in patients with signs of hepatic impairment (see sections 4.2, 4.3 and 4.8).

Hepatic effects have been reported predominantly in men and elderly patients and may be associated with prolonged treatment. These effects 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 occur until several weeks after discontinuation of treatment. These are generally reversible. Hepatic effects may be severe and deaths have been reported in extremely rare circumstances. These have almost always occurred in patients with serious underlying disease or taking concomitant medications with known potential to induce hepatic effects (see section 4.8).

Antibiotic-associated colitis has been observed with nearly all antibacterial agents. Its severity varies from mild to life-threatening (see section 4.8). Therefore, it is important to consider this diagnosis should diarrhoea occur during or after administration of any antibiotics. Should antibiotic-associated colitis occur, amoxicillin/clavulanic acid should be discontinued immediately, a physician consulted and appropriate treatment initiated. Anti-peristaltic medicinal products are contraindicated in this situation.

Regular assessment of organ functions, including renal, hepatic and haematopoietic function, is recommended 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 (see sections 4.5 and 4.8).

In patients with renal impairment, the dose should be adjusted according to the degree of renal impairment (see section 4.2).

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 risk of crystalluria. In patients with bladder catheters, patency should be checked regularly (see section 4.9).

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

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

There have been reports of positive test results using the Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid. However, these patients were not infected by *Aspergillus*. Cross-reactions with non-*Aspergillus* polysaccharides and polyfuranoses have been reported with Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay. 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 are often administered concomitantly with penicillin antibiotics and no interactions have been reported. However, cases of increased INR have been reported in patients kept on acenocoumarol or warfarin during administration of amoxicillin. If co-administration is necessary, prothrombin time or INR should be carefully monitored when amoxicillin is added or withdrawn. Moreover, adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary (see sections 4.4 and 4.8).

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 a prolonged increase in blood levels of amoxicillin, but not of clavulanic acid.

Mycophenolate mofetil

In patients treated with mycophenolate mofetil, a decrease of approximately 50% in the trough concentration of the active metabolite, mycophenolic acid (MPA), has been reported in the days following the start of oral treatment with amoxicillin and clavulanic acid in combination. The change in trough concentration does not necessarily imply a change in overall exposure to MPA. Consequently, it should not normally be necessary to adjust the dose of mycophenolate mofetil if there are no clinical signs of graft dysfunction. However, close clinical monitoring is required during administration of the combination, as well as for a short time after the end of antibiotic treatment.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy and/or embryonal/foetal development and/or parturition and/or post-natal development (see section 5.3). 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 newborns. Use should be avoided during pregnancy, unless considered essential by the physician.

Breast-feeding

Both substances are excreted in human milk (the effects of clavulanic acid on the breastfed infant are not known). Consequently, diarrhoea and fungal infection of the mucous membranes are possible in the breastfed infant and could require breast-feeding to be discontinued.

Amoxicillin/clavulanic acid may only be used during breast-feeding after a 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 or use machines have been performed.

However, undesirable effects may occur (e.g. allergic reactions, dizziness, convulsions), which may influence the ability to drive or use machines (see section 4.8).

4.8. Undesirable effects

The most common adverse reactions are diarrhoea, nausea and vomiting.

The adverse reactions identified in clinical studies and post-marketing surveillance with AUGMENTIN are presented below by MedDRA system organ class.

The following terminology is used to classify adverse reactions according to their frequency:

Very common ($\geq 1/10$)

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

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)

Infections and infestations	
Mucocutaneous candidiasis	Common
Overgrowth of non-susceptible microorganisms	Not known
Blood and lymphatic system disorders	
Reversible leukopenia (including neutropenia)	Rare
Thrombocytopenia	Rare
Reversible agranulocytosis	Not known
Haemolytic anaemia	Not known
Prolongation of bleeding time and prothrombin time ¹	Not known
Immune system disorders¹⁰	
Quincke's oedema	Not known
Anaphylaxis	Not known
Serum sickness	Not known
Hypersensitivity vasculitis	Not known
Nervous system disorders	
Dizziness	Uncommon
Headaches	Uncommon
Reversible hyperactivity	Not known
Convulsions ²	Not known
Aseptic meningitis	Not known
Gastrointestinal disorders	
Diarrhoea	Very common
Nausea ³	Common
Vomiting	Common
Indigestion	Uncommon
Antibiotic-associated colitis ⁴	Not known
Black hairy tongue	Not known
Hepatobiliary disorders	
Increased ASAT and/or ALAT levels ⁵	Uncommon

Hepatitis ⁶	Not known
Cholestatic jaundice ⁶	Not known
Skin and subcutaneous tissue disorders⁷	
Skin eruption	Uncommon
Pruritus	Uncommon
Urticaria	Uncommon
Erythema multiforme	Rare
Stevens-Johnson syndrome	Not known
Toxic epidermal necrolysis	Not known
Bullous or exfoliative dermatitis	Not known
Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) ⁹	Not known
Drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS)	Not known
Renal and urinary disorders	
Interstitial nephritis	Not known
Crystalluria ⁸	Not known
¹ See section 4.4 ² See section 4.4 ³ Nausea is more often associated with high oral doses. Gastrointestinal reactions may be reduced by taking Augmentin at the start of a meal. ⁴ Including pseudomembranous colitis and haemorrhagic colitis (see section 4.4) ⁵ A moderate increase in ASAT and/or ALAT levels has been noted in patients treated with beta-lactam antibiotics, but the significance of these findings is unknown. ⁶ These events have been observed with other penicillins and cephalosporins (see section 4.4). ⁷ If hypersensitivity dermatitis occurs, treatment should be discontinued (see section 4.4). ⁸ See section 4.9 ⁹ See section 4.4 ¹⁰ See sections 4.3 and 4.4	

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 undesirable effects via the national reporting system: French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) and the network of Regional Pharmacovigilance Centres – Website: www.ansm.sante.fr.

4.9. Overdose

Signs and symptoms of overdose

Gastrointestinal symptoms and electrolyte and fluid balance conditions are possible.

Cases of crystalluria, in some cases leading to renal failure, have been observed on amoxicillin (see section 4.4).

Convulsions may occur in patients with renal impairment or in patients receiving high doses.

Amoxicillin has been reported to precipitate in bladder catheters, particularly after intravenous administration of large doses. Catheter patency should be checked regularly (see section 4.4).

Treatment of intoxication

Gastrointestinal symptoms may be treated symptomatically, paying particular attention to the fluid/electrolyte balance.

Amoxicillin and clavulanic acid may be removed from the circulation by haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Combinations of penicillins, including beta-lactamase inhibitors, ATC code: J01CR02.

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.

Impermeability of bacteria or efflux pump mechanisms may cause 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
Streptococcus A, B, C, G 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, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L. ² The reported values are for 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 as 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, specialist advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the medicinal product in at least some types of infections is questionable.

Classes
<u>Commonly Susceptible Species</u>
Gram-positive aerobes
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible) ^f
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> and other beta-haemolytic streptococci
<i>Streptococcus viridans</i> group
Gram-negative aerobes
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>

Anaerobes <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Inconstantly Susceptible Species</u> (Acquired resistance > 10%) Gram-positive aerobes <i>Enterococcus faecium</i>[§] Gram-negative aerobes <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Inherently resistant organisms</u> Gram-negative aerobes <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Other <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Natural moderate susceptibility in the absence of acquired mechanism of resistance. ¶ All methicillin-resistant staphylococci are resistant to amoxicillin/clavulanic acid. ¹ This formulation of amoxicillin/clavulanic acid may not be suitable for treatment of penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (see sections 4.2 and 4.4). ² Strains with decreased susceptibility have been reported in some countries in the European Union with a frequency greater than 10%.

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption

Amoxicillin and clavulanic acid fully dissociate in aqueous solution at physiological pH. Both components are rapidly absorbed after oral administration.

Absorption of amoxicillin/clavulanic acid is improved when taken at the start of a meal. Following oral administration, amoxicillin and clavulanic acid have a bioavailability of approximately 70%. The plasma profiles of both components are similar and the time to peak plasma concentration (T_{max}) in each case is approximately one hour.

The pharmacokinetic results for a study in which amoxicillin/clavulanic acid (powder for oral suspension in sachet 1000 mg/125 mg, three times per day) was administered to groups of fasting healthy volunteers are presented below.

Mean pharmacokinetic parameters (± SD)					
Active substances administered	Dose	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-∞)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicillin					
AMX/CA 1000 mg/125 mg	1000	14.4 ±3.1	1.5 (0.75-2.0)	38.2 ± 8.0	1.1 ±0.2
Clavulanic acid					
AMX/CA 1000/125 mg	125	3.2 ±0.85	1,0 (0.75-1.0)	6.3 ±1.8	0.91 ±0.09
AMX – amoxicillin, CA – clavulanic acid					
* Median (range)					

Amoxicillin and clavulanic acid serum concentrations achieved with amoxicillin/clavulanic acid are similar to those produced after oral administration of equivalent doses of amoxicillin or clavulanic acid alone.

Distribution

Approximately 25% of total plasma clavulanic acid and 18% of total plasma amoxicillin is bound to protein.

The apparent volume of distribution is approximately 0.3-0.4 L/kg for amoxicillin and approximately 0.2 L/kg for clavulanic acid.

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

Animal studies have not shown any 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 (see section 4.6).

Both amoxicillin and clavulanic acid have been shown to cross the placental barrier (see section 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin is partly excreted in the urine as inactive penicilloid acid, in quantities that can be up to 10 to 25% of the initial dose. Clavulanic acid is extensively metabolised in humans and eliminated in urine and faeces, and as carbon dioxide in exhaled air.

Elimination

The main route of elimination for amoxicillin is renal, whereas clavulanic acid is eliminated 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 amoxicillin and approximately 40 to 65% of clavulanic acid is excreted unchanged in urine during the first 6 hours after administration of single Augmentin 250 mg/125 mg or 500 mg/125 mg tablets. Various studies have shown urinary excretion to be 50-85% for amoxicillin and from 27 to 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 (see section 4.5).

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 premature babies), 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.

Sex

Following oral administration of amoxicillin/clavulanic acid to healthy male and female subjects, sex has no significant impact on the pharmacokinetics of amoxicillin or clavulanic acid.

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 be selected to avoid undue accumulation of amoxicillin while maintaining adequate levels of clavulanic acid (see section 4.2).

Hepatic impairment

Amoxicillin/clavulanic acid should be used with caution in patients with hepatic impairment and liver function monitored at regular intervals.

5.3. Preclinical safety data

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

Repeat dose toxicity studies performed in dogs with amoxicillin/clavulanic acid demonstrate potential gastric irritation, vomiting and tongue discolouration.

Carcinogenicity studies have not been conducted with AUGMENTIN or its ingredients.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Core: crospovidone, hydrated colloidal silica, anhydrous colloidal silica, magnesium stearate, low-substituted hydroxypropyl cellulose.

Film-coating: OPADRY OY-S-7300 or SEPIFILM 805 blanc (hypromellose, macrogol 4000, macrogol 6000, titanium dioxide (E171)).

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf life

2 years.

6.4. Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5. Nature and contents of container

16, 20, 24, 40 or 100 tablets in blisters (Aluminium/Aluminium).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23 RUE FRANCOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

34009 353 370 2 3: 16 film-coated tablets in blister packs (Aluminium/Aluminium).

34009 353 371 9 1: 20 film-coated tablets in blister packs (Aluminium/Aluminium).

34009 353 372 5 2: 24 film-coated tablets in blister packs (Aluminium/Aluminium).

34009 353 373 1 3: 40 film-coated tablets in blister packs (Aluminium/Aluminium).

34009 353 374 8 1: 100 film-coated tablets in blister packs (Aluminium/Aluminium).

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19/01/2000

Date of latest renewal: 19/01/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

17 April 2018

11. DOSIMETRY

Not applicable.

12. INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Not applicable.

GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

List I