Augmentin

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable
Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Après reconstitution, chaque ml de suspension buvable contient 25 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate d'amoxicilline et 6,25 mg d'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium.

5 ml de suspension buvable contiennent 125 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline) et 31,25 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium).

Excipients à effet notoire
Chaque ml de suspension buvable contient 2,5 mg d'aspartame (E951). L'arôme présent dans Augmentin contient de la maltodextrine (glucose) (voir rubrique 4.4).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Après reconstitution, chaque ml de suspension buvable contient 50 mg d'amoxicilline sous forme de trihydrate d'amoxicilline et 12,5 mg d'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium.

5 ml de suspension buvable contiennent 250 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline) et 62,5 mg d'acide clavulanique (sous forme de clavulanate de potassium).

Excipients à effet notoire

Chaque ml de suspension buvable contient 2,5 mg d'aspartame (E951). L'arôme présent dans Augmentin contient de la maltodextrine (glucose) (voir rubrique 4.4).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.
Poudre blanc cassé.

4. DONNÉES 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,
- surinfection 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 faut prendre en considération les recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des produits 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 présentations d'Augmentin (p. 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'enfant < 40 kg, cette formulation d'Augmentin fournit une dose quotidienne maximale de 2 400 mg d'amoxicilline/600 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 (p. 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).

Les adultes et les enfants ≥ 40 kg doivent être traités avec les formulations d'Augmentin utilisées chez l'adulte.

Enfants < 40 kg

Dose inférieure : 20 mg/5 mg/kg/jour à 40 mg/10 mg/kg/jour administrée en trois prises égales.
Dose supérieure : 40 mg/10 mg/kg/jour à 60 mg/15 mg/kg/jour administrée en trois prises égales.

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Poids corporel (kg)	20 mg/5 mg/kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.	40 mg/10 mg/ kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.	60 mg/15 mg/ kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.
2,0	0,6	1,2	NR
3,0	0,8	1,6	NR
4,0	1,2	2,2	NR
5,0	1,4	2,8	NR
6,0	1,6	3,2	NR
7,0	2,0	3,8	NR
8,0	2,2	4,4	NR
9,0	2,4	4,8	NR
10,0	2,8	5,4	NR
11,0	3,0	6,0	NR
12,0	3,2	6,4	9,6
13,0	3,6	7,0	10,4
14,0	3,8	7,6	11,2
15,0	4,0	8,0	12
16,0	4,4	8,6	12,8
17,0	4,6	9,2	13,6
18,0	4,8	9,6	14,4
19,0	5,2	10,2	15,2
20,0	5,4	10,8	16

Poids corporel (kg)	20 mg/5 mg/ kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.	40 mg/10 mg/kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.	60 mg/15 mg/kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.
21,0	5,6	11,2	16,8
22,0	6,0	11,8	17,6
23,0	6,2	12,4	18,4
24,0	6,4	12,8	19,2
25,0	6,8	13,4	20
26,0	7,0	14,0	20,8
27,0	7,2	14,4	21,6
28,0	7,6	15,0	22,4
29,0	7,8	15,6	23,2
30,0	8,0	16,0	24
31,0	8,4	16,6	24,8
32,0	8,6	17,2	25,6
33,0	8,8	17,6	26,4
34,0	9,2	18,2	27,2
35,0	9,4	18,8	28
36,0	9,6	19,2	28,8
37,0	10,0	19,8	29,6
38,0	10,2	20,4	30,4
39,0	10,4	20,8	31,2

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Poids corporel (kg)	20 mg/5 mg/ kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.	40 mg/10 mg/ kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.	60 mg/15 mg/ kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.
2,0	0,4	0,6	NR
3,0	0,4	0,8	NR
4,0	0,6	1,2	NR
5,0	0,8	1,4	NR
6,0	0,8	1,6	NR
7,0	1,0	2,0	NR
8,0	1,2	2,2	NR
9,0	1,2	2,4	NR
10,0	1,4	2,8	NR
11,0	1,6	3,0	NR
12,0	1,6	3,2	4,8
13,0	1,8	3,6	5,2
14,0	2,0	3,8	5,6
15,0	2,0	4,0	6
16,0	2,2	4,4	6,4
17,0	2,4	4,6	6,8
18,0	2,4	4,8	7,2
19,0	2,6	5,2	7,6
20,0	2,8	5,4	8

Poids corporel (kg)	20 mg/5 mg/ kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.	40 mg/10 mg/kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.	60 mg/15 mg/kg/jour. Dose en ml à **administrer toutes les 8 heures**.
21,0	2,8	5,6	8,4
22,0	3,0	6,0	8,8
23,0	3,2	6,2	9,2
24,0	3,2	6,4	9,6
25,0	3,4	6,8	10
26,0	3,6	7,0	10,4
27,0	3,6	7,2	10,8
28,0	3,8	7,6	11,2
29,0	4,0	7,8	11,6
30,0	4,0	8,0	12
31,0	4,2	8,4	12,4
32,0	4,4	8,6	12,8
33,0	4,4	8,8	13,2
34,0	4,6	9,2	13,6
35,0	4,8	9,4	14
36,0	4,8	9,6	14,4
37,0	5,0	10,0	14,8
38,0	5,2	10,2	15,2
39,0	5,2	10,4	15,6

NR – Non recommandé. Aucune donnée clinique n'est disponible chez l'enfant de moins de 2 ans en ce qui concerne les doses supérieures à 40 mg/10 mg par kg et par jour d'Augmentin formulé selon un rapport 4/1.

D'autres formulations à usage oral d'Augmentin doivent être envisagées pour fournir des recommandations posologiques pratiques.

Chez l'enfant, utiliser Augmentin en comprimés ou en suspension. Les enfants âgés de 6 ans et moins doivent de préférence être traités avec Augmentin en suspension.

La dose (ml) à administrer au patient trois fois par jour peut également être calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\textit{Dose (ml) administrée trois fois par jour} = \frac{\textit{Dose d'amoxicilline* recommandée (mg/kg/jour) x poids (kg)}}{\textit{Amoxicilline* reconstituée en suspension (mg/ml) x 3 (prises égales)}}$$

* Seule la prise en compte du composant amoxicilline est nécessaire pour ce calcul.
.

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable
Par exemple, pour un enfant de 6 kg traité à 20 mg/5 mg/kg/jour

$$\text{Dose (ml) administrée trois fois par jour} = \frac{20\ (\text{mg/kg/jour}) \times 6\ (\text{kg})}{25\ (\text{mg/ml}) \times 3\ (\text{prises égales})}$$

$$\text{Dose (ml) administrée trois fois par jour} = \frac{120\ (\text{mg})}{75\ (\text{mg/ml})}$$

$$\text{Dose (ml) administrée trois fois par jour} = 1{,}6\ \text{ml}$$

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable
Par exemple, pour un enfant de 6 kg traité à 20 mg/5 mg/kg/jour

$$\text{Dose (ml) administrée trois fois par jour} = \frac{20\ (\text{mg/kg/jour}) \times 6\ (\text{kg})}{50\ (\text{mg/ml}) \times 3\ (\text{prises égales})}$$

$$\text{Dose (ml) administrée trois fois par jour} = \frac{120\ (\text{mg})}{150\ (\text{mg/ml})}$$

$$\text{Dose (ml) administrée trois fois par jour} = 0{,}8\ \text{ml}$$

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire. Les patients âgés doivent être traités avec les formulations adultes d'Augmentin.

Patients insuffisants rénaux

Les adaptations posologiques reposent sur la concentration maximale recommandée d'amoxicilline.
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) supérieure à 30 ml/min.

Enfants < 40 kg

ClCr : entre 10 et 30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg deux fois par jour (au maximum 500 mg/125 mg deux fois par jour).
ClCr < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg sous forme d'une seule dose quotidienne (au maximum 500 mg/125 mg).
Hémodialyse	15 mg/3,75 mg/kg par jour, une fois par jour. Avant l'hémodialyse, 15 mg/3,75 mg/kg. Afin de restaurer le taux de médicament circulant, administrer 15 mg/3,75 mg par kg après l'hémodialyse.

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.

Augmentin doit être administré pendant le repas afin de réduire au minimum le risque d'intolérance gastro-intestinale.

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

Agiter pour détacher la poudre, ajouter de l'eau conformément aux instructions, retourner et agiter.
Agiter le flacon avant chaque utilisation (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

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 (p. ex. anaphylaxie) à une autre bêtalactamine (p. ex. une céphalosporine, le carbapénème ou le monobactame).

Antécédent d'ictère/atteinte hépatique liés 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 bêtalactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie et réactions cutanées sévères) graves et parfois fatales ont été signalées chez des patients traités par pénicillines. Les réactions d'hypersensibilité peuvent également évoluer vers un syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.8). 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. Le syndrome d'entérocolite induite par les médicaments (SEIM) a été rapporté principalement chez des enfants recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8). Le SEIM est une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (1 à 4 heures après la prise du médicament) en l'absence de symptômes allergiques cutanés ou respiratoires. Les autres symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, des diarrhées, une hypotension ou une leucocytose avec neutrophilie. Des cas sévères ont été rapportés incluant une évolution vers un choc.
La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique et la mise en œuvre d'un traitement alternatif 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 présentation d'Augmentin n'est pas adaptée lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés aient une sensibilité réduite ou soient résistants aux bêtalactamines, sans médiation par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Cette présentation ne doit pas être utilisée 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 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 montrant 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 constatés 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, y compris l'amoxicilline ; 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 la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique.

De rares cas d'allongement 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 (incluant des lésions rénales aiguës) 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 de la sonde (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique à 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 positivation 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 signalées 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 de diagnostic.

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable
Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable contient 2,5 mg d'aspartame (E951) par ml, qui est une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie. Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartame chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable
Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable contient 2,5 mg d'aspartame (E951) par ml, qui est une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie. Il n'existe aucune donnée clinique ou « non clinique » concernant l'utilisation de l'aspartame chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

Ce médicament contient de la maltodextrine (glucose). Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie rare) ne doivent pas prendre ce médicament.

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 les patients recevant du mycophénolate mofétil, une réduction d'environ 50% de la concentration préalable à l'administration du métabolite actif, l'acide mycophénolique (AMP), a été signalée après le début de l'administration par voie orale d'amoxicilline et d'acide clavulanique. Le changement du niveau préalable à l'administration peut ne pas représenter avec précision les changements de 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 signes cliniques de dysfonctionnement du greffon. Cependant, une surveillance clinique étroite doit être réalisée durant l'administration concomitante d'antibiotique ainsi que peu après le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement 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'entérocolite nécrosante 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. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. 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 (p. 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 (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations	
Candidose cutanéo-muqueuse	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
Allongement du temps de saignement et du temps de Quick[1]	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire[8]	
Œdème de Quincke	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Syndrome de type maladie sérique	Fréquence indéterminée
Vascularite d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	
Étourdissements	Peu fréquent
Céphalées	Peu fréquent
Hyperactivité réversible	Fréquence indéterminée
Convulsions[1]	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	
Syndrome de Kounis	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Fréquent
Nausée[2]	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Indigestion	Peu fréquent

Colite associée aux antibiotiques[3]	Fréquence indéterminée
Syndrome d'entérocolite induite par les médicaments	Fréquence indéterminée
Pancréatite aiguë	Fréquence indéterminée
Glossophytie	Fréquence indéterminée
Colorations dentaires[9]	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	
Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT[4]	Peu fréquent
Hépatite[5]	Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique[5]	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané[6]	
Éruption cutanée	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Syndrome de Lyell	Fréquence indéterminée
Dermatite bulleuse ou exfoliative	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)[1]	Fréquence indéterminée
Syndrome DRESS (réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)	Fréquence indéterminée
Exanthème intertrigineux et flexural symétrique lié au médicament (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*, SDRIFE) (syndrome du babouin)	Fréquence indéterminée
Dermatose à IgA linéaire	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës)[7]	Fréquence indéterminée

[1] Voir rubrique 4.4.
[2] Les nausées sont plus souvent associées aux doses orales élevées. Si les manifestations gastro-intestinales sont évidentes, elles peuvent être atténuées en prenant l'amoxicilline/acide clavulanique pendant le repas.
[3] Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4).
[4] 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.
[5] Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4).
[6] En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4).
[7] Voir rubrique 4.9.
[8] Voir rubriques 4.3 et 4.4.
[9] Les colorations dentaires superficielles ont été très rarement constatées chez des enfants. Une bonne hygiène buccale aide à prévenir les colorations dentaires, car celles-ci peuvent généralement être éliminées au brossage.

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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 (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. PROPRIÉTÉS 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 semi-synthétique (antibiotique de la famille des bêtalactamines), 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 cellulaires.

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 provoquer ou favoriser une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

Valeurs critiques pour les tests de sensibilité

Des critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour la sensibilité ont été établis pour l'amoxicilline/acide clavulanique par le European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) et sont listés ici : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

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.

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram positif *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline)£ Staphylocoques négatifs pour la coagulase (sensibles à la méticilline) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* et autres streptocoques bêta-hémolytiques Groupe des *Streptococcus viridans* Aérobies à Gram négatif *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Anaérobies *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème
Aérobies à Gram positif *Enterococcus faecium* $ Aérobies à Gram négatif *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram négatif *Acinetobacter* sp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter* sp. *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia* Autres *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance. £ Tous les staphylocoques résistants à la méticilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique. [1] *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline ne doit pas être traité avec cette présentation d'amoxicilline/acide clavulanique (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 à 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. Les deux composants sont rapidement et

bien absorbés après administration orale. Après administration orale, l'amoxicilline et l'acide clavulanique présentent une biodisponibilité d'environ 70%. Les profils plasmatiques des 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 (comprimés à 500 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 administrées	Dose	C_{max}	T_{max} *	ASC $_{(0\text{-}24\ h)}$	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilline					
AMX/AC 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Acide clavulanique					
AMX/AC 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
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 ou de l'acide clavulanique.

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la diminution 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).

Insuffisance hépatique

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 l'amoxicilline/acide clavulanique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

125 mg/31,25 mg/5 ml suspension
Aspartame (E951)
Gomme xanthane
Dioxyde de silicium
Silice colloïdale anhydre
Acide succinique
Hypromellose
Arôme de fruits mélangés (contenant du sodium)

250 mg/62,5 mg/5 ml suspension
Aspartame (E951)
Gomme xanthane
Dioxyde de silicium
Silice colloïdale anhydre
Acide succinique
Hypromellose
Arôme de fruits mélangés (contenant du sodium)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

125 mg/31,25 mg/5 ml suspension
Poudre : 2 ans.
Suspension reconstituée : 7 jours.
Les suspensions reconstituées doivent être conservées entre 2 °C – 8 °C (mais pas congelées) pendant un maximum de 7 jours.

250 mg/62,5 mg/5 ml suspension
Poudre : 2 ans.
Suspension reconstituée : 7 jours.
Les suspensions reconstituées doivent être conservées entre 2 °C – 8 °C (mais pas congelées) pendant un maximum de 7 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

125 mg/31,25 mg/5 ml suspension
Flacon en verre incolore contenant la poudre pour reconstitution à 60 ou 80 ml.
Une cuillère-mesure en plastique peut être fournie avec le flacon.

250 mg/62,5 mg/5 ml suspension
Flacon en verre incolore contenant la poudre pour reconstitution à 60 ou 80 ml.
Une cuillère-mesure en plastique peut être fournie avec le flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

125 mg/31,25 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Vérifier que le bouchon d'étanchéité est intact avant utilisation. Agiter le flacon pour détacher la poudre. Ajouter de l'eau (conformément aux indications ci-dessous). Retourner le flacon et bien agiter.

Ou agiter le flacon pour détacher la poudre, puis remplir le flacon d'eau en s'arrêtant juste en-dessous du trait de remplissage présent sur l'étiquette. Retourner le flacon et bien agiter, puis compléter par de l'eau jusqu'à l'alignement parfait sur le trait. Retourner le flacon et bien agiter.

Dosage	Volume d'eau à ajouter lors de la reconstitution (ml)	Volume final de la suspension buvable reconstituée (ml)
125 mg/31,25 mg/5 ml	55	60
	74	80

250 mg/62,5 mg/5 ml poudre pour suspension buvable

Vérifier que le bouchon d'étanchéité est intact avant utilisation. Agiter le flacon pour détacher la poudre. Ajouter de l'eau (conformément aux indications ci-dessous). Retourner le flacon et bien agiter.

Ou agiter le flacon pour détacher la poudre, puis remplir le flacon d'eau en s'arrêtant juste en-dessous du trait de remplissage présent sur l'étiquette. Retourner le flacon et bien agiter, puis compléter par de l'eau jusqu'à l'alignement parfait sur le trait. Retourner le flacon et bien agiter.

Dosage	Volume d'eau à ajouter lors de la reconstitution (ml)	Volume final de la suspension buvable reconstituée (ml)
250 mg/62,5 mg/5 ml	52	60
	69	80

Bien agiter le flacon avant chaque utilisation.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

Poudre pour suspension buvable 125 mg/31,25 mg/5 ml : BE125404 ; LU : 2001096524 – NN 0947461 (1 flacon de 60 ml), 0009300 (1 flacon de 80 ml)
Poudre pour suspension buvable 250 mg/62,5 mg/5 ml : BE125413 ; LU : 2001096525 – NN 0947474 (1 flacon de 60 ml), 0009314 (1 flacon de 80 ml)

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

Date de première autorisation :

Poudre pour suspension buvable 125 mg/31,25 mg/5 ml	03/01/1984
Poudre pour suspension buvable 250 mg/62,5 mg/5 ml	03/01/1984

Date de dernier renouvellement :

Poudre pour suspension buvable 125 mg/31,25 mg/5 ml	14/10/2014
Poudre pour suspension buvable 250 mg/62,5 mg/5 ml	28/10/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2024 (version 26)