

occurrence of a morbilliform rash has been associated with this condition following the use of Amoxicillin.
Prolonged use may occasionally result in overgrowth of non-susceptible organisms.
The occurrence at the treatment initiation of a feverish generalised erythema associated with pustula may be a symptom of acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP). This reaction requires ACECLAV discontinuation and contra-indicates any subsequent administration of Amoxicillin.

Evidence of hepatic impairment and renal Impairment: Amoxicillin / Clavulanic Acid should be used with caution in patients. Antibiotic-associated colitis has been reported with nearly all antibacterial agents and may range in severity from mild to life threatening these antibiotics should immediately discontinue. Periodic assessment of organ system functions, including renal, hepatic and hematopoietic function is advisable during prolonged therapy. 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.

Aspartame is source of Phenylalanine. This medicine should be used with caution in patients with Phenylketonuria. Neither non-clinical nor clinical data are available to assess aspartame use in infants below 12 weeks of age.

Pregnancy: Use should be avoided during pregnancy, unless considered essential by the physician. In a single study in women with preterm, premature rupture of the foetal membrane it was reported that prophylactic treatment with Amoxicillin / Clavulanic Acid may be associated with an increased risk of necrotising enterocolitis in neonates.

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

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Doses are expressed as amount of Amoxicillin / Clavulanic Acid, except where indicated by reference to an individual component.

The dose of ACECLAV chosen to treat a particular infection should be considered:

- The expected pathogens and their likely susceptibility to antibacterial agents
- The severity and site of infection,
- The age, weight and the patient's renal function

For adults and children > 40 kg:

- **Total daily dose** : 2000 mg Amoxicillin / 250 mg Clavulanic acid twice daily,
- **Total daily dose** : 3000 mg Amoxicillin / 375 mg Clavulanic acid, three times daily, when administered as recommended below.

For children <40 kg:

- **A maximum daily dose**: 1600-3000 mg Amoxicillin / 200-400 mg Clavulanic Acid,
- Never exceed 3000 mg of Amoxicillin.
- When administered as recommended below.
- The duration of treatment will depend on the patient's response to treatment. Some infections (eg. Osteomyelitis) require prolonged treatment. Treatment should not be extended beyond 14 days without consulting a doctor.

Adults and children> 40 kg

Recommended doses:

- **Standard dose (for all indications)**: 1000 mg / 125 mg three times daily;
- **Lower dose - (particularly for infections of the skin and soft tissue infections and non-severe sinusitis)**: 1000 mg / 125 mg twice daily.

Children <40 kg

Recommended dose:

- The usual prescribed dose is for a child over 30 months
- 40 mg / 5 mg / kg / day to 80 mg / 10 mg / kg / day (not exceeding 3000 mg / 375 mg per day) in three divided doses, depending on the severity of the infection.

Elderly patients: No dosage adjustment is considered necessary.

Patients with renal impairment:

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

Moderate Impairment (Creatinine Clearance 10-30 ml / min): Children: 15 mg / kg max, 2 times a day; Adults: 1 gm / 125 mg every 12 to 24 h.

Severe Impairment (Creatinine Clearance <10 ml / min): Children: 15 mg / kg / day maximum.

Adults: Contraindicated in dialysis patient and patient with Creatinine Clearance <10 ml / min.

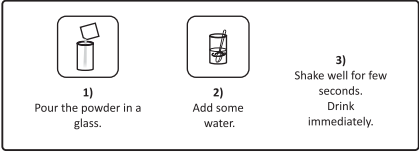
Patients with hepatic impairment: Use with caution and monitor liver function regularly.

Method of administration: ACECLAV is for oral administration.

Take the medicine before the meal, to minimize the risk of gastrointestinal intolerance and improve the absorption of Amoxicillin / Clavulanic Acid.
Treatment can be started parenterally according to the requirement of the IV formulation and continued with a formulation for oral administration.

For the suspension: Shake to loosen powder, add water as directed, invert and shake. Shake the bottle before each use.

DIRECTION FOR RECONSTITUTION:



DRUG INTERACTIONS:

Oral anticoagulants: Literature reported cases of increased international normalized ratio in patients maintained on acenocoumarol or Warfarin and who have been prescribed a treatment of Amoxicillin. If co-administration is required, the Prothrombin time or international normalized ratio should be carefully monitored during the addition or withdrawal of Amoxicillin. In addition, adjustments to the dose of oral anticoagulants may be necessary

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

Probenecid: Concomitant use of Probenecid is not recommended. Probenecid decreases the renal tubular secretion of Amoxicillin. Concomitant use of Probenecid may result in an increase and a longer blood levels of Amoxicillin, but not of Clavulanic Acid.

Mycophenolate mofetil: In patients receiving Mycophenolate mofetil, reduction in pre-dose concentration of the active metabolite mycophenolic Acid (MPA) of approximately 50% has been reported following commencement of oral Amoxicillin plus Clavulanic Acid.

Allopurinol: Concomitant use of Allopurinol during treatment with Amoxicillin can increase the likelihood of allergic skin reactions.

As with other broad spectrum antibiotics, ACECLAV may affect the gut flora, leading to lower oestrogen reabsorption and reduced efficacy of combined oral contraceptives.

OVERDOSE:

Symptoms and signs of overdose: Gastrointestinal symptoms and disturbance of the fluid and electrolyte balances may be evident. Amoxicillin crystalluria, in some cases leading to renal failure, has been observed. Convulsions may occur in patients with impaired renal function or in those receiving high doses. Amoxicillin has been reported to precipitate in bladder catheters, predominantly after intravenous administration of large doses. A regular check of patency should be maintained.

Treatment of intoxication: Gastrointestinal symptoms may be treated symptomatically, with attention to the water / electrolyte balance. Amoxicillin / Clavulanic Acid can be removed from the circulation by haemodialysis.

PRESENTATION:

Sachet

STORAGE CONDITION:

Store below 30°C.
Protect from light and moisture.

CONDITION OF DELIVERY:

By prescription only - List I

SHELF LIFE:

36 months

DATE OF TEXT REVISION:

-

Manufactured by :

BioMatrix Healthcare Pvt. Ltd.
26, Bhagirathi Industrial Estate,
Amraiwadi, Ahmedabad-380 028
At : # 28, 29 & 48, Phase-I, EPIP, Jharmaji,
Baddi, Distt. Solan -173 205, (H.P.) INDIA.

Aceclav 562.5 / Aceclav 1125
Amoxicilline et Clavulanate de Potassium Suspension Orale BP
(500 mg + 62,5 mg / 1000 mg + 125 mg)

COMPOSITION:

Chaque sachet contient:	
Trihydrate d'Amoxicilline BP	
Eq. à Amoxicilline	500 mg / 1000 mg
Clavulanate de Potassium Dilué BP	
Eq. à Acide Clavulanique	62,5 mg / 125 mg
Excipients	Q.S.
Dans la Base du Sirop Aromatisé	

LISTE DES EXCIPIENTS:

Dioxyde de Silicose, Crospovidone, Cellulose Microcristalline, Silice Colloïdale Anhydre Hydrophobe, Stéarate de Magnésium, Aspartame and Saveur de fraise Trusil.
Liste des Excipients à Effet Notable: Aspartame

CLASSE THERAPEUTIQUE:

Antibiotique, combinaison de Pénicilline + un inhibiteur de β lactamase

ACTIONS PHARMACOLOGIQUES:

Pharmacodynamique: Mécanisme d'action: L'Amoxicilline est une Pénicilline semi-synthétique (antibiotique de la famille des β lactamines) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées sous le nom de protéines liant la Pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse du peptidoglycane bactérien, qui est un constituant structurel faisant partie intégrante de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane entraîne un affaiblissement de la paroi cellulaire, habituellement suivi de la lyse et de la mort des cellules. L'Amoxicilline est sujette à la dégradation par les β lactamases produites par les bactéries résistantes, et dès lors, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes qui produisent ces enzymes. L'Acide Clavulanic est une β lactamine structuellement apparentée aux Pénicillines. L'inactives certaines β lactamases, empêchant ainsi l'inactivation de l'Amoxicilline. L'Acide Clavulanique en monothérapie n'a pas d'effet antibactérien cliniquement utile.
Relation PK / PD: Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMI) est considéré comme étant le déterminant majeur de l'efficacité de l'Amoxicilline.

Mécanisme de résistance: Les deux principaux mécanismes de résistance à l'Amoxicilline / Acide Clavulanic sont:

- L'inactivation par les β lactamases bactériennes elles-mêmes non inhibées par l'Acide Clavulanique, y compris les classes B, C et D.
- Une modification des PLP, qui réduisent l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible. L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe d'efflux peuvent provoquer ou contribuer à une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

ACECLAV est actif contre une large gamme des bactéries gram+ et gram-, y compris de nombreuses enzymes β lactamases cliniquement importantes produites par des micro-organismes pénicillino-résistants, tant à l'hôpital que dans la pratique en général.

Espèces couramment sensibles :

Micro-organismes Aérobie gram-positif: Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus (methicillin-sensible), Coagulase-negative staphylococci (methicillin-sensible), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes et autres beta-haemolytiques streptococci, Groupe de Streptococcus viridans

Micro-organismes Aérobie gram-négatif: Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida

Micro-Organismes Anaérobies: Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella spp.

Pharmacocinétique: Absorption: Amoxicilline et Acide Clavulanique se dissocient totalement en milieu aqueux et au pH physiologique. Les deux composés sont rapidement et bien absorbés dans le tube digestif, après administration orale. Leur absorption est optimale lorsqu'on les prend au début du repas. Après administration orale, la biodisponibilité de l'Amoxicilline et de l'Acide Clavulanique est approximativement de 70%. Les profils plasmatiques de ces deux composants sont similaires et le temps pour le pic de concentration plasmatique (Tmax) est dans chaque cas approximativement 1 heure. Les concentrations sériques atteintes de ces 2 composants avec la combinaison Amoxicilline / Acide Clavulanique sont similaires à celles d'Amoxicilline ou Acide Clavulanique pris séparément à des doses équivalentes.

Distribution: Près de 25% de l'Acide Clavulanique plasmatique totale et 18% d'Amoxicilline plasmatique totale sont fixés aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent avoisine 0,3-0,4 l / kg pour l'Amoxicilline et autour de 0,2 l / kg pour l'Acide Clavulanique. Amoxicilline, à l'instar des pénicillines, peut se retrouver dans le lait maternel. On retrouve des traces de l'Acide Clavulanique dans le lait maternel. Les deux composés traversent la barrière placentaire.

Métabolisme: Amoxicilline est partiellement excrétée dans les urines sous forme inactive d'Acide pénicilloïque (10-25% de la dose ingérée). L'Acide Clavulanique est extensivement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles. Une partie est éliminée sous forme de gaz CO2.

Excrétion / Elimination: Pour l'Amoxicilline, élimination via le rein. Tandis que l'Acide Clavulanique

est éliminé aussi bien par le rein que par un mécanisme non rénal. La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination moyenne de l'Amoxicilline / Acide Clavulanique est d'environ 1heure. La clairance totale moyenne est de 25 l / h chez les sujets sains. Près de 60-70% d'Acide Clavulanique et près de 40-65% d'Acide Clavulanique sont excrétés inchangés dans les urines dans les premières 6 heures qui suivent l'administration. Différentes études ont démontré une excrétion urinaire de 50-85% pour Amoxicilline et entre 27-60% pour l'Acide Clavulanique dans une période de 24 heures. Dans le cas de l'Acide Clavulanique, la plus grande quantité de médicament est éliminée dans les 2 premières heures après administration. L'administration concomitante de Probenecide ralentit l'excrétion rénale de l'Amoxicilline mais pas celle de l'Acide Clavulanique.

Age: La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination de l'Amoxicilline est similaire chez les enfants autour de 3mois à 2 ans. Et les grands enfants aux adultes. Pour les tous petits enfants (nouveaux nés pré termes), dans leur première semaine de vie, l'intervalle de l'administration ne doit pas dépasser 2 fois / jour; à cause de l'immaturité de leur système d'élimination rénale.

Le genre: Il n'y a pas d'impact significatif du point de vue pharmacocinétique de l'Amoxicilline ni de l'Acide Clavulanique par rapport au genre (homme ou femme).

Insuffisance rénale: La clairance sérique totale de l'Amoxicilline / Acide Clavulanique diminue proportionnellement avec la diminution de la fonction rénale. La réduction dans la clairance du médicament est plus prononcée pour l'Amoxicilline que pour l'Acide Clavulanique, car Amoxicilline est excrétée par voie rénale.

Les doses, en cas d'insuffisance rénale, doivent prévenir l'accumulation exagérée de l'Amoxicilline tout en maintenant les taux adéquats de l'Acide Clavulanique.

Insuffisance hépatique: Prendre des précautions et tester à intervalles réguliers la fonction hépatique.

INDICATIONS:

ACECLAV est indiqué dans le traitement des infections suivantes, chez l'adulte et l'enfant:

- **Infections Respiratoires basses:** Causées par les souches de H.Influenzae et M.Catarrhalis productrices de β lactamase.
- **Infections des voies Respiratoires supérieures:** ex.: Otite Médiane: Causée par les souches de influenzae et M.Catarrhalis productrices de β lactamase.
- **Sinusite:** Causée par les souches de H.Influenzae et M. Catarrhalis productrices de β lactamase.
- **Infections de la peau et des structures de la peau:** Causées par les souches de S.Aureus, E.Coli et Klebsiella spp.Productrices de β lactamase, spécialement la cellulite, piqûre animale, abcès dentaire sévère avec développement de la cellulite.
- **Infections des voies urinaires:** Causées par les souches de l' E.Coli et Klebsiella spp. et Enterobacter spp.Productrices de β lactamase.
- **Infections des os et jointures:** ex: Ostéomyélite.
- Exacerbation bronchique chronique .
- Pneumonie couramment aigüe.
- Cystite.
- Pyélonéphrite.

CONTRE-INDICATIONS:

Hypersensibilité aux principes actifs, à la Pénicilline ou à l'un des excipients de cette formule. Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate (choc anaphylactique) aux autres agents β lactames (ex.Une Céphalosporine, Carbapeneme ou Monobactame). Antécédents d'ictère (jaunisse) / insuffisance hépatique due à la combinaison Amoxicilline / Acide Clavulanique

EFFETS INDESIRABLES:

Fréquents ($\geq 1/100$ et $<1/10$):

Diarrhée, nausées et vomissements, Candidose muco-cutanée, trouble du système sanguin et lymphatique.

Peu fréquents ($\geq 1/1000$ et $<1/100$):

Vertiges, maux de tête, indigestion, une hausse modérée des ASAT et / ou ALAT, éruption cutanée, prurit, urticaire.

Rare ($\geq 1/10,000$ et $<1/1000$):

La leucopénie réversible (y compris la neutropénie et la Thrombocytopénie), Erythème multiforme.

Très rare ($<1/10,000$):

Agranulocytose réversible et anémie hémolytique, Prolongation du temps de saignement et du temps de prothrombine, oedème de Quincke, anaphylaxie, Syndrome du type maladie du sérum, Hypersensibilité vasculaire, Hyperactivité réversible et convulsions, Colite associée aux antibiotiques (y compris le colite pseudo-membranaire et colite hémorragique), noircissement de la langue. Décoloration superficielle des dents ont été reporté très, Hépatite et jaunisse Cholestatique, Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, Dermate exfoliative de Bullous, Pustules exanthèmes aigue généralisée (AGEP), néphrite interstitielle, Cristallurie.

AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS:

Les réactions d'hypersensibilité sévères et occasionnellement fatales (anaphylactoides) ont été reportées chez les patients traités avec la Pénicilline. Lorsque réactions d'hypersensibilité apparaissent, le traitement doit être interrompu. Instituer une thérapie alternative appropriée. Il n'est pas souhaitable d'utiliser ACECLAV lorsqu'il y a présomption de la présence des agents pathogènes capables de réduire la sensibilité ou résistants aux betas lactames et ne pouvant pas être

WAIIMP0002AP-02

inhiber par l'Acide Clavulanique, ex: S.pneumoniae pénicillino-résistant. Les convulsions peuvent apparaître en cas d'insuffisance de la fonction rénale ou chez ceux qui prennent des doses élevées. Éviter Amoxicilline / Acide Clavulanique si la mononucléose infectieuse est suspectée (depuis qu'une apparition de l'éruption morbilliforme a été associée à l'usage de l'Amoxicilline). L'usage prolongé peut occasionnellement entraîner la prolifération des germes moins sensibles. L'apparition au cours du traitement avec Amoxicilline / Acide Clavulanique de l'érythème + fièvre généralisée associé à la pustule peut être une des symptômes de Pustules exanthèmes aiguë généralisée (AGEP). Arrêter le traitement avec ACECLAV. Ceci constitue une contre indication pour l'administration de l'Amoxicilline.

Insuffisance rénale et hépatique: Utiliser avec prudence. Les colites associées aux antibiotiques ont été rapportées avec presque tous les agents antibactériens et peuvent varier dans la sévérité de légère a la mise en danger de la vie. Ces antibiotiques doivent être immédiatement interrompus. Dans cette situation, les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre indiqués. L'évaluation périodique des fonctions des systèmes d'organe, y compris rénale, hépatique et hématopoïétique est conseillée pendant la thérapie prolongée. Pendant le traitement par l'Amoxicilline, les méthodes enzymatiques de glucose oxydase devraient être chaque fois utilisées pour tester la présence du glucose dans l'urine; parce que des résultats faussement positifs peuvent se produire avec des méthodes non enzymatiques.

L'aspartame est une source de phénylalanine. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie. Aucune donnée non clinique ou clinique n'est disponible pour évaluer l'utilisation de l'aspartame chez les nourrissons de moins de 12 semaines. **Grossesse:** L'utilisation devrait être évitée pendant la grossesse, à moins d'être considérée comme essentielle par le médecin. Dans une seule étude chez les femmes présentant une rupture prématurée de la membrane fœtale, on a signalé que le traitement prophylactique avec l'Amoxicilline / l'Acide Clavulanique peut être associé à un risque accru d'entérocolite nécrotique chez les nouveau-nés.

Allaitement: Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne sait rien des effets de l'Acide Clavulanique sur le nourrisson allaité). Par conséquent, la diarrhée et l'infection des champignons des muqueuses sont possibles chez les nourrissons allaités, de sorte que l'allaitement maternel pourrait être interrompu. La possibilité de sensibilisation devrait être prise en compte. L'Amoxicilline / l'Acide Clavulanique ne doit être utilisé que pendant l'allaitement après l'évaluation des avantages et des risques par le médecin responsable.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:

Les doses sont exprimées partout en termes de teneur en Amoxicilline / Acide Clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées en termes d'un composant individuel. La posologie choisie de ACECLAV pour le traitement d'une infection particulière doit tenir compte de:

- Des agents pathogènes attendus et leur sensibilité aux agents antibactériens. Amoxicilline
- De la sévérité et du site de l'infection
- De l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient 99

Adultes et enfants >40kg

- Dose journalière totale:** 2000 mg Amoxicilline / 250 mg Acide Clavulanique, en 2 prises.
- Dose journalière totale:** 3000 mg Amoxicilline / 375 mg Acide Clavulanique, en 3 prises lorsqu'il est administré selon les recommandations ci-dessous.

Enfants < 40 kg

- Dose journalière maximale:** 1600-3000 mg Amoxicilline / 200-400 mg Acide Clavulanique,
- Ne jamais dépasser 3000 mg d'Amoxicilline.
- Lorsqu'il est administré selon les recommandations ci-dessous.
- La durée du traitement dépend de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (ostéomyélite) requièrent un prolongement de traitement. Le traitement ne doit pas dépasser 14 jours sans avis du médecin.

Adultes et enfants >40 kg

Doses recommandées:

- Dose standard (pour toutes indications):** 1000 mg Amoxicilline / 125 mg Acide Clavulanique, 3fois/jou.
- Dose faible (pour infection de la peau et des tissus mous, sinusite moins sévère):** 1000 mg Amoxicilline / 125 mg Acide Clavulanique, 2fois / jour

Enfants < 40 kg

Doses recommandées:

- Habituellement prescrit aux enfants de plus de 30 mois
- 40mg Amoxicilline / 5 mg Acide Clavulanique / kg / jour à 80mg Amoxicilline / 10 mg Acide Clavulanique / kg / jour, en 3 prises (divisées en 3 prises), selon la sévérité de l'infection.

Personnes âgées: L'ajustement de dose n'est pas nécessaire

Patients avec insuffisance rénale:

Clairance de la créatinine> 30 ml / min: Pas d'ajustement de dose.
Insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine entre 10-30 ml / min): Enfants: 15 mg / kg max, 2 fois par jour. Adultes: 1 g / 125 mg tous les 12 à 24 h.
Insuffisance sévère (Clairance de la créatinine <10 ml / min): Enfants: 15mg / kg / jour au maximum. Adultes: Contre-indiqué chez les patients en dialyse et aux patients avec clairance de la créatinine <10 ml /min.
Patients avec insuffisance hépatique: Utilisation avec précaution. Tester régulièrement la fonction hépatique.

Méthode d'administration: Usage oral. Prendre au début des repas pour minimiser les effets indésirables et favoriser l'absorption de Amoxicilline / Acide Clavulanique. On peut commencer le traitement par voie parentérale (IV) et continuer ensuite par voie orale selon le cas.

Pour la suspension: Tapoter le flacon pour rassembler la poudre ; verser de l'eau tel que indiqué et agiter. Agiter avant chaque usage.

DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION:



1)
Versez la poudre dans un verre.



2)
Ajouter un peu d'eau.

3)
Bien secouer pendant quelques secondes. Buvez immédiatement.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Anticoagulants oraux: La littérature fait état de cas d'augmentation du rapport normalisé international chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine et auxquels on a prescrit une cure d'Amoxicilline. Si une coadministration est nécessaire, le temps de prothrombine ou le rapport normalisé international doit être soigneusement surveillé lors de l'addition ou du retrait d'Amoxicilline. De plus, des ajustements de la dose des anticoagulants oraux peuvent s'avérer nécessaires.

Méthotrexate: La Pénicilline diminue la excrétion de méthotrexate. Risque de toxicité due à l'accumulation du méthotrexate.

Probenécide: 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 se traduire par une augmentation et un allongement des taux sanguins de l'Amoxicilline, mais pas de l'Acide Clavulanique.

Mycofénolate de mofetil: Chez les patients traités par Mycophénolate de mofetil, la réduction de la concentration pré-dose de l'Acide mycophénolique, métabolite actif (MPA) d'environ 50% a été signalé après le début de l'administration de l'Amoxicilline plus Acide Clavulanique orale.

Allopurinol: Risque d'augmentation des réactions allergiques cutanées en présence de l'Amoxicilline.

Comme tout antibiotique à large spectre, ACECLAV peut détruire la flore intestinale, entraînant une baisse de la réabsorption de l'œstrogène et diminuer ainsi l'efficacité des contraceptifs oraux.

SURDOSAGE:

Symptômes et signes d'un surdosage: Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Une cristallurie à l'Amoxicilline conduisant dans certains cas à une insuffisance rénale a été observée. Des convulsions peuvent se produire chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou qui reçoivent de fortes doses d'Amoxicilline. On a signalé que l'Amoxicilline précipite dans les sondes vésicales, surtout après l'administration intraveineuse de doses importantes. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être assuré. **Traitement de l'intoxication:** Les symptômes gastro-intestinaux peuvent faire l'objet d'un traitement symptomatique, en veillant à l'équilibre hydro-électrolytique. La combinaison Amoxicilline / Acide Clavulanique peut être éliminée de la circulation par hémodialyse.

PRESENTATION:

Sachet

CONDITION DE CONSERVATION:

Conserver en dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

CONDITION DE DELIVRANCE:

Sur ordonnance uniquement - Liste I

DUREE DE VIE:

36 mois

DATE DE REVISION DU TEXTE:

-

Fabriqué par :

BioMatrix Healthcare Pvt. Ltd.
26, Bhagirath Industrial Estate,
Amraiwadi, Ahmedabad-380 028
At : # 28, 29 & 48, Phase-I, EPIP, Jharmaji,
Baddi, Distt. Solan -173 205, (H.P.) INDIA.

Aceclav 562.5 / Aceclav 1125
Amoxicillin and Potassium Clavulanate Oral Suspension BP
(500 mg + 62.5 mg / 1000 mg + 125 mg)

COMPOSITION:

Each sachet contains:	
Amoxicillin Trihydrate BP	
Eq. to Amoxicillin	500 mg / 1000 mg
Diluted Potassium Clavulanate BP	
Eq. to Clavulanic Acid	62.5 mg /125 mg
Excipients	Q.S.
In a Flavored Syrupy Base	

LIST OF EXCIPIENTS:

Silicon Dioxide, Crospovidone, Microcrystalline Cellulose, Hydrophobic Colloidal Anhydrous Silica, Aspartame, Trusil Strawberry Flavour, Magnesium Stearate.

List of Excipients with Notable Effects: Aspartame

THERAPEUTIC CLASS:

Combinations of Penicillins, including beta-lactamase inhibitors

PHARMACOLOGICAL ACTIONS:

Pharmacodynamic: Mode of action: Amoxicillin is 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 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.

PK / PD 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 or contribute to bacterial resistance, particularly in gram-negative bacteria.

ACECLAV is active against a wide range of gram-positive and gram-negative bacteria including many clinically important β -lactamase producing Penicillin-resistant organisms both in the hospital and general practice including.

Commonly Susceptible Species:

Aerobic gram-positive micro-organisms: Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible), Coagulase-negative staphylococci (methicillin-susceptible), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes and other beta-haemolytic streptococci, Streptococcus viridans group.

Aerobic gram-negative micro-organisms: Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida.

Anaerobic Micro-Organisms: Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella spp..

Pharmacokinetic: Absorption: Amoxicillin and Clavulanic Acid, are fully dissociated in aqueous solution at physiological pH. Both components are rapidly and well absorbed by the oral route of administration. Absorption of Amoxicillin / Clavulanic Acid is optimised when taken at the start of a meal. Following oral administration, Amoxicillin and Clavulanic Acid are approximately 70% bioavailable. The plasma profiles of both components are similar and the time to peak plasma concentration (Tmax) in each case is approximately one hour. Amoxicillin and Clavulanic Acid serum concentrations achieved with Amoxicillin/Clavulanic Acid are similar to those produced by the oral administration of equivalent doses of Amoxicillin or Clavulanic Acid alone.

Distribution: About 25% of total plasma Clavulanic Acid and 18% of total plasma Amoxicillin is bound to protein. The apparent volume of distribution is around 0.3-0.4 l / kg for Amoxicillin and around 0.2 l / kg for Clavulanic Acid. Amoxicillin, like most Penicillins, can be detected in breast milk. Trace quantities of Clavulanic Acid can also be detected in breast milk. Both Amoxicillin and Clavulanic Acid have been shown to cross the placental barrier.

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

Elimination: The major route of elimination for Amoxicillin is via the kidney, whereas for Clavulanic Acid it is by both renal and non-renal mechanisms. Amoxicillin/Clavulanic Acid has a mean elimination half-life of approximately one hour and a mean total clearance of approximately 25 l / h in healthy subjects. Approximately 60 to 70% of the Amoxicillin and

approximately 40 to 65% of the Clavulanic Acid are excreted unchanged in urine during the first 6 h after administration. Various studies have found the urinary excretion to be 50-85% for Amoxicillin and between 27-60% for Clavulanic Acid over a 24 hour period. In the case of Clavulanic Acid, the largest amount of drug is excreted during the first 2 hours after administration. Concomitant use of probenecid delays Amoxicillin excretion but does not delay renal excretion of Clavulanic Acid.

Age: The elimination half-life of Amoxicillin is similar for children aged around 3 months to 2 years and older children and adults. For very young children (including preterm newborns) in the first week of life the interval of administration should not exceed twice daily administration due to immaturity of the renal pathway of elimination.

Gender: Following oral administration of Amoxicillin / Clavulanic Acid to healthy males and female subjects, gender has no significant impact on the Pharmacokinetics of either 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 prevent undue accumulation of Amoxicillin while maintaining adequate levels of Clavulanic Acid.

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

INDICATIONS:

ACECLAV is indicated for the treatment of the following infections in adults and children:

- Lower Respiratory Infections:** Caused by β -lactamase-producing strains of H.Influenzae and M.Catarrhalis.
- Upper Respiratory tract infection:** E.g.: Otitis Media: Caused by β -lactamase-producing strains of H.Influenzae and M. Catarrhalis.
- Sinusitis:** Caused by β -lactamase-producing strains of H. Influenza and M.Catarrhalis.
- Skin and Skin Structure Infections:** Caused by β -lactamase-producing strains of S. Aureus, E.Coli and Klebsiella spp., especially cellulitis, animal bites, severe dental abscess with spreading cellulitis.
- Urinary Tract Infections:** Caused by β -lactamase-producing strains of E. Coil and Klebsiella spp, and Enterobacter spp.
- Bone and Joint Infection:** E.g., osteomyelitis
- Exacerbation of chronic bronchitis
- Community-acquired pneumonia
- Cystitis
- Pylonephritis

CONTRAINDICATIONS:

Hypersensitivity to the active substances, to any of the Penicillins or to any of the excipients. History of a severe immediate hypersensitivity reaction (e.g. anaphylaxis) to another beta-lactam agent (e.g. a Cephalosporin, Carbanem or Monobactam). History of jaundice / hepatic impairment due to Amoxicillin / Clavulanic Acid.

ADVERSE EFFECTS:

Common[$\geq 1/100$ and <1/10]:
Diarrhoea, nausea and vomiting, Mucocutaneous candidosis, Blood and lymphatic system disorders
Uncommon[$\geq 1/1000$ and <1/100]:
Dizziness, Headache, Indigestion, A moderate rise in AST and/or ALT, Skin rash, Pruritus, Urticaria
Rare[$\geq 1/10,000$ and <1/1000]:
Reversible leucopenia (including Neutropenia and Thrombocytopenia), Erythema multiforme
Very Rare[<1/10,000]:
Reversible agranulocytosis and Haemolytic anaemia, Prolongation of bleeding time and prothrombin time, Angioneurotic oedema, Anaphylaxis, Serum sickness-like syndrome, Hypersensitivity vasculitis, Reversible hyperactivity and Convulsions, Antibiotic-associated colitis (Including pseudomembranous colitis and haemorrhagic colitis), Black hairy tongue. Superficial tooth discolouration, Hepatitis and Cholestatic jaundice, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Bullous exfoliative-dermatitis, Acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP), Interstitial Nephritis, Crystalluria.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:
Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactoid) reactions have been reported in patients on Penicillin therapy. If an allergic reaction occurs, Amoxicillin / Clavulanic Acid therapy must be discontinued and appropriate alternative therapy instituted. This presentation of ACECLAV is not suitable for use when there is a high risk that the presumptive pathogens have reduced susceptibility or resistance to beta-lactam agents that is not mediated by beta-lactamases susceptible to inhibition by Clavulanic Acid. This presentation should not be used to treat Penicillin-resistant S. pneumoniae. Convulsions may occur in patients with impaired renal function or in those receiving high doses. Amoxicillin / Clavulanic Acid should be avoided if infectious mononucleosis is suspected since the